8

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 574

MIT 20 FIGUREN IM TEXT

1951

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

P. 105/51/IV

P. 312/59

Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage). Weinheim/Bergstr. Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Photomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages, Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt

Inhalt des 574. Bandes

Feodor Lynen, Ernestine Reichert und Luistraud Rueff, Zum biologischen Abbau der Essigsäure VI. „Aktivierte Essigsäure", ihre Isolierung aus Hefe und ihre chemische Natur. (Mit 5 Figuren im Text) 1

Feodor Lynen, Quantitative Bestimmung von Acyl-mercaptanen mittels der Nitroprussid-Reaktion. (Mit 2 Figuren im Text) 33

Karl Freudenberg und Klaus v. Oertzen, Synthese der 3- und der 5-(β-Glucosido)-glucose 37

Wilhelm Treibs, Hans-Martin Barchet, Günther Bach und Werner Kirchhof, Über bi- und polycyclische Azulene. IX. Mitteilung: Versuche zur Darstellung bi- und tricyclischer Azaazulene. (Mit 3 Figuren im Text) 54

Wilhelm Treibs, Über bi- und polycyclische Azulene. X. Mitteilung: Über ein tetracyclisches Azulen aus Tetrahydro-fluoranthen. (Mit 2 Figuren im Text) 60

Siegfried Beckmann und Roland Bamberger, Über intermolekulare Umlagerungen in der Bicyclo-[1,2,2]-heptan-Reihe I. Die Einwirkung von salpetriger Säure auf Camphenilylamin 65

Siegfried Beckmann und Roland Bamberger, Über intermolekulare Umlagerungen in der Bicyclo-[1,2,2]-heptan-Reihe II. Das trans-2,3-Dimethyl-bicyclo-[1,2,2]-hepten-(5) und dessen Hydratisierung 76

Dietrich Jerchel und Hans Fischer, Über Amidrazone. 85

Siegfried Hünig, Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid I. Trimethin-cyanine 99

Siegfried Hünig, Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid II. Oxonole 106

Siegfried Hünig, Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid III. Merocyanine 112

Alfred Roedig, Über Perchlorierung und Chlorolyse in der Butan- und Pentan-Reihe 122

Wilhelm Dirscherl und Friedrich Wilhelm Weingarten, Synthese von Homologen des Cystamins (Mit 1 Figur im Text) 131

Hans Behringer und Paul Zillikens, Die Synthese der 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 und über eine neue Cystin-Synthese 140

Rolf Huisgen und Liselotte Krause, Nitroso-acyl-amine und Diazoester IV. Die Konfiguration der Diazo-ester und der Mechanismus ihrer Bildung durch Acylwanderung. (Mit 1 Figur im Text). 157

Rolf Huisgen, Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester V. Aromatische Nitrosolactame und cyclische Diazo-ester (Mit 1 Figur im Text). 171

Rolf Huisgen, Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester VI. Die Reaktion von Nitroso-acyl-aniliden mit Carbonsäuren (Mit 5 Figuren im Text). . . . 184

Leopold Hörner und Karl Scherf, Über den Einfluß von Substituenten auf die chemische Reaktivität II. Über die Ursachen der „sterischen Hinderung" bei tertiären Aminen 202

Leopold Horner und Karl Scherf, Über den Einfluß der Substituenten auf die chemische Reaktivität III. Versuche zum „elektroduktilen" Charakter ungesättigter Systeme 212

Bruno Böttcher und Fritz Bauer, Über die Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf aromatische Aldehyde und Ketone. I. Mitteilung über Reaktionen mit P_4S_{10} 218

Heinrich Rheinboldt und Ernesto Giesbrecht, Aromatische Selenenylsulfide 227

Alphabetisches Autorenregister

Bach, Günther, siehe Wilhelm Treibs, Hans-Martin Barchet und Werner Kirchhof.

Bamberger, Roland, siehe Siegfried Beckmann.

Barchet, Hans-Martin, siehe Wilhelm Treibs, Günther Bach und Werner Kirchhof.

Bauer, Fritz, siehe Bruno Böttcher.

Beckmann, Siegfried und Roland Bamberger, 65, 76.

Behringer, Hans und Paul Zillikens, 140.

Böttcher, Bruno und Fritz Bauer, 218.

Dirscherl, Wilhelm und Friedrich Wilhelm Weingarten, 131.

Fischer, Hans, siehe Dietrich Jerchel.

Freudenberg, Karl und Klaus v. Oertzen, 37.

Giesbrecht, Ernesto, siehe Heinrich Rheinboldt.

Horner, Leopold und Karl Scherf, 202, 212.

Hünig, Siegfried, 99, 106, 112.

Huisgen, Rolf, 171, 184.

Huisgen, Rolf u. Liselotte Krause, 157.

Jerchel, Dietrich u. Hans Fischer, 85.

Kirchhof, Werner, siehe Wilhelm Treibs, Hans-Martin Barchet und Günther Bach.

Krause, Liselotte, siehe Rolf Huisgen.

Lynen, Feodor, 33.

Lynen, Feodor, Ernestine Reichert und Luistraud Rueff, 1.

v. Oertzen, Klaus, siehe Karl Freudenberg.

Reichert, Ernestine, siehe Feodor Lynen und Luistraud Rueff.

Rheinboldt, Heinrich und Ernesto Giesbrecht, 227.

Roedig, Alfred, 122.

Rueff, Luistraud, siehe Feodor Lynen und Ernestine Reichert.

Scherf, Karl, siehe Leopold Horner.

Treibs, Wilhelm, 60.

Treibs, Wilhelm, Hans-Martin Barchet, Günther Bach und Werner Kirchhof, 54.

Weingarten, Friedrich Wilhelm, siehe Wilhelm Dirscherl.

Zillikens, Paul, siehe Hans Behringer.

POLITECHNIKA BIBLIOTEKA GŁÓWNA

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 574 · HEFT 1

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Inhalt

Feodor Lynen, Ernestine Reichert und Luistraud Rueff, Zum biologischen Abbau der Essigsäure VI. „Aktivierte Essigsäure", ihre Isolierung aus Hefe und ihre chemische Natur. (Mit 5 Figuren im Text) 1

Feodor Lynen, Quantitative Bestimmung von Acyl-mercaptanen mittels der Nitroprussid-Reaktion. (Mit 2 Figuren im Text) 33

Karl Freudenberg und Klaus v. Oertzen, Synthese der 3- und der 5-(β-Glucosido)-glucose 37

Wilhelm Treibs, Hans-Martin Barchet, Günther Bach und Werner Kirchhof, Über bi- und polycyclische Azulene. IX. Mitteilung: Versuche zur Darstellung bi- und tricyclischer Azaazulene. (Mit 3 Figuren im Text) 54

Wilhelm Treibs, Über bi- und polycyclische Azulene. X. Mitteilung: Über ein tetracyclisches Azulen aus Tetrahydrofluoranthen. (Mit 2 Figuren im Text) 60

Siegfried Beckmann und Roland Bamberger, Über innermolekulare Umlagerungen in der Bicyclo-[1,2,2]-heptan-Reihe I. Die Einwirkung von salpetriger Säure auf Camphenilylamin 65

Siegfried Beckmann und Roland Bamberger, Über innermolekulare Umlagerungen in der Bicyclo-[1,2,2]-heptan-Reihe II. Das trans-2,3-Dimethyl-bicyclo-[1,2,2]-hepten-(5) und dessen Hydratisierung 76

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6.50. — Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. — Photomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages.

Ausgegeben am 5. Oktober 1951

B

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

574. Band

Mitteilungen aus dem chemischen Laboratorium
der Universität München, Biochemische Abteilung

Zum biologischen Abbau der Essigsäure VI.[1])

„Aktivierte Essigsäure", ihre Isolierung aus Hefe und ihre chemische Natur[2])

Von *Feodor Lynen, Ernestine Reichert*[3]) und *Luistraud Rueff*

Mit 5 Figuren im Text
(Eingelaufen am 26. Juli 1951)

Die Essigsäure ist einer der einfachen Bausteine, aus denen die Zelle die Vielfalt ihrer organischen Substanz aufzubauen vermag. Sie genügt vielen Mikroorganismen, wie z. B. Hefen und Schimmelpilzen, als einzige Kohlenstoffquelle für gutes Wachstum und sie steht auch im höheren Organismus, dessen synthetische Leistungen, verglichen mit denen dieser Einzeller zwar schon beeinträchtigt sind, noch im Zentrum des intermediären Stoffwechsels. Dies könnte nicht eindrucksvoller bewiesen werden, als durch die vielen Versuche mit isotop markierter Essigsäure, in denen man die auf diese Weise zugeführten Deuterium- oder isotopen Kohlenstoff-Atome im Glykogen[4]), in den verschiedenen Fettsäuren[5]), in den Aminosäuren der Proteine[6]), aber auch im Cholesterin[5, 7]), in den Purinen[8]) und im Porphyrin des Blutfarbstoffes[9]) fand.

Umgekehrt leitet aber die Essigsäure, im Zuge des aeroben Abbaus aus komplizierteren organischen Molekeln entstanden, dann auch ihre vollständige Verbrennung zu Kohlendioxyd im Citronensäure-Cyclus ein[10]). Dort ist eine Aldolkondensation mit Oxalacetat die Schlüsselreaktion.

[1]) V. Mitteilung: F. Lynen und H. Scherer, A. **560**, 163 (1948).
[2]) Vorläufige Mitteilung: F. Lynen und E. Reichert, Ang. Ch. **63**, 47 (1951).
[3]) Diplomarbeit, München 1950.
[4]) V. Lorber, N. Lifson und H. G. Wood, Jl. Biol. Chem. **161**, 411 (1945).
[5]) D. Rittenberg und K. Bloch, Jl. Biol. Chem. **160**, 417 (1945).
[6]) D. Rittenberg und K. Bloch, Jl. Biol. Chem. **157**, 749 (1945).
[7]) H. N. Little und K. Bloch, Jl. Biol. Chem. **183**, 33 (1950).
[8]) J. M. Buchanan, J. C. Sonne und A. M. Delluva, Jl. Biol. Chem. **173**, 69, 81 (1948).
[9]) K. Bloch und D. Rittenberg, Jl. Biol. Chem. **159**, 45 (1945); N. S. Radin, D. Rittenberg und D. Shemin, Jl. Biol. Chem. **184**, 755 (1950).
[10]) Vgl. C. Martius und F. Lynen, Adv. Enzym **10**, 167 (1950).

Wir wissen heute, daß bei dieser Kondensationsreaktion ebenso wie bei den meisten — wahrscheinlich sogar allen — andersartigen Umsetzungen von Acetat, wie etwa der Acetylierung von Cholin und Sulfonamiden, oder dem Aufbau von Acetessigsäure und höheren β-Ketosäuren, nicht die freie Säure bzw. ihr Salz, sondern ein Derivat bisher unbekannter Konstitution[10]) beteiligt ist, das in unserem Laboratorium als *„aktivierte Essigsäure"* bezeichnet wurde.

Die Existenz dieser „aktivierten Essigsäure" war von uns[11]) bei Versuchen mit Hefe in Erwägung gezogen worden, um zu erklären, warum eine durch 15- bis 20-stündiges Schütteln unter Sauerstoff an oxydierbaren Substraten verarmte Hefe zugesetztes Acetat nicht sofort, sondern erst nach Ablauf eines längeren Zeitraums, einer „Induktionszeit", umzusetzen imstande ist. Diese Induktionszeit läßt sich nämlich durch minimale Mengen eines dehydrierbaren Alkohols, Aldehyds oder Glucose sehr stark verkürzen, unter Umständen sogar vollständig zum Verschwinden bringen, ein Befund, der mit der Annahme einer mit dem Oxydationsvorgang gekoppelten „Aktivierung" der Essigsäure, d. h. ihrer Vereinigung mit einem Rest R[12]), eine plausible Deutung fand.

Was die chemische Natur der „aktivierten Essigsäure" betrifft, so dachte man zunächst an ein energiereiches Anhydrid zwischen Essigsäure und Phosphorsäure[13, 14]) und wurde in dieser Annahme bestärkt durch den Befund F. Lipmanns[14]), daß in Bakterien aus Brenztraubensäure durch Dehydrierung oder durch „phosphoroklastische" Spaltung Acetylphosphat entsteht und nach E. R. Stadtman und H. A. Barker[15]) auch die Dehydrierung von Acetaldehyd oder die Spaltung der Acetessigsäure zu dieser Verbindung führt.

Im schroffen Gegensatz dazu standen aber Versuche an Hefe[16]) und an tierischen Geweben[17, 18]). Dort waren alle Bemühungen, eine für „aktivierte Essigsäure" charakteristische Umsetzung — wie etwa die zu Citronensäure führende Kondensation mit Oxalacetat — unter Einsatz von Acetylphosphat zu erreichen, ergebnislos. Acetylphosphorsäure, deren kristallisiertes Silbersalz im Zusammenhang mit den Versuchen an Hefe F. Lynen[19]) erstmals präparativ dar-

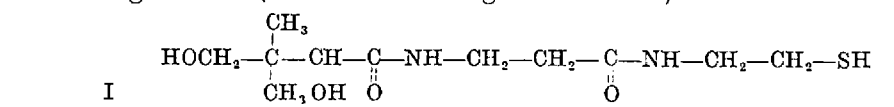
[11]) F. Lynen, A. **552**, 270 (1942).
[12]) Vgl. auch F. Lynen, A. **554**, 40 (1943).
[13]) F. Lynen, A. **546**, 120 (1941).
[14]) Adv. Enzym. **6**, 231 (1946).
[15]) Jl. Biol. Chem. **174**, 1039 (1946).
[16]) F. Lynen und N. Neciullah, unveröffentl. Versuche; vgl. N. Neciullah, Dissertation, München 1941.
[17]) C. Martius, H. **279**, 96 (1943).
[18]) F. E. Hunter und L. F. Leloir, Jl. Biol. Chem. **159**, 295 (1945).
[19]) B. **73**, 367 (1940).

stellte, konnte demnach mit „aktivierter Essigsäure" nicht identisch sein.

Andererseits ließ sich aber im rohen Organextrakt „aktivierte Essigsäure" durch ein Gemisch aus Acetat und Adenosin-triphosphat (ATP) ersetzen, wie D. Nachmansohn und A. L. Machado[20]) beim Studium der Acetylierung von Cholin entdeckten und später F. Lipmann[21]) hinsichtlich der Acetylierung von Sulfonamid durch einen fermenthaltigen Extrakt aus Taubenleber bestätigen konnte.

Der Widerspruch, der sich dadurch ergab, daß ATP ja nur als Phosphatdonator für Essigsäure dienen konnte, synthetisches Acetylphosphat aber wirkungslos war, wurde erst beseitigt, als sowohl Nachmansohn[22]) als auch Lipmann[21, 23]) erkannten, daß in ihren rohen Fermentlösungen ein besonderes Coferment enthalten und die Acetylierung an die Gegenwart dieses *Coenzyms A* (CoA) gebunden war. Erst die Kombination ATP, Acetat und CoA verhält sich im biologischen System wie „aktivierte Essigsäure". Nach Ergänzung mit den spezifischen Fermenten werden nicht nur Cholin und Sulfonamid acetyliert, sondern auch Acetessigsäure[24]) aufgebaut und Oxalessigsäure in Citronensäure[25, 26]) übergeführt.

Was den chemischen Aufbau des in der belebten Natur weit verbreiteten CoA betrifft, so haben Untersuchungen der Arbeitskreise um F. Lipmann[27–29]) und E. E. Snell[30]) ergeben, daß es sich dabei um ein Dinucleotid vom Typus der Cozymase handelt, das an Stelle des Pyridin-ribosids *Pantethein* (I), einen aus Pantothensäure und Thio-äthanolamin aufgebauten Wuchsstoff für Mikroorganismen (Lactobacillus bulgaricus-Faktor) enthält.



I

Die Verknüpfung mit Phosphorsäure und darüber mit dem Adenylsäurerest des Coferments dürfte über eine der beiden OH-Gruppen des Pantothensäureteils gehen.

[20]) J. Neurophysiol. **6**, 397 (1943).
[21]) Jl. Biol. Chem. **160**, 173 (1945).
[22]) D. Nachmansohn und M. Berman, Jl. Biol. Chem. **165**, 551 (1946).
[23]) F. Lipmann und N. O. Kaplan, Jl. Biol. Chem. **162**, 743 (1946).
[24]) M. Soodak und F. Lipmann, Jl. Biol. Chem. **175**, 999 (1948).
[25]) J. R. Stern und S. Ochoa, Jl. Biol. Chem. **179**, 491 (1949).
[26]) G. D. Novelli und F. Lipmann, Jl. Biol. Chem. **182**, 213 (1950).
[27]) F. Lipmann, N. O. Kaplan, G. D. Novelli, L. C. Tuttle und B. M. Guirard, Jl. Biol. Chem. **186**, 235 (1950).
[28]) W. H. De Fries, W. M. Govier, J. S. Evans, J. D. Gregory, G. D. Novelli, M. Soodak und F. Lipmann, Am. Soc. **72**, 4838 (1950).
[29]) G. D. Novelli, N. O. Kaplan und F. Lipmann, Fed. Proc. **9**, 209 (1950).
[30]) G. M. Brown, J. A. Craig und E. E. Snell, Arch. Bioch. **27**, 473 (1950); E. E. Snell, G. M. Brown, V. J. Peters, J. A. Craig, E. L. Wittle, J. A. Moore, V. M. McGlohon und C. D. Bird, Am. Soc. **72**, 5349 (1950).

I. Induktionszeit und Coenzym A

Als wir nach langer, durch die schwierigen Zeitumstände bedingter Unterbrechung das Problem der „aktivierten Essigsäure" wieder aufgreifen konnten, knüpften wir an unsere frühere Untersuchung[11]) über die den Acetat-Abbau durch verarmte Hefe begleitende „Induktionszeit" an. Im Hinblick auf die Unentbehrlichkeit von CoA bei der Bildung von „aktivierter Essigsäure" erschien es uns nämlich angebracht, diese Induktionszeit mit dem Coenzym in Verbindung zu bringen, zumal G. D. Novelli und F. Lipmann[26]) vor kurzem zeigen konnten, daß Hefezellen, die in einer an Pantothensäure armen Nährlösung gezüchtet wurden und infolgedessen mit 150 CoA-Einheiten/Gramm Hefe (trocken) nur wenig Coferment enthalten, die Fähigkeit zur Acetat-Oxydation weitgehend eingebüßt haben.

Unsere Vermutung bestätigte sich. Mit Hilfe der einfachen, von N. O. Kaplan und F. Lipmann[31]) ausgearbeiteten Bestimmungsmethode für CoA ließ sich zeigen, daß tatsächlich in verarmter Hefe mit im Mittel 116 CoA-Einheiten/Gramm Hefe etwa 25% weniger Coferment enthalten sind als in frischer Hefe, für welche 156 CoA-Einheiten/Gramm gefunden wurden (Tab. 1).

Tab. 1. CoA-Gehalt frischer und verarmter Bäckerhefe

Versuch	CoA-Einh./g Hefe (trock.) frisch	verarmt	Bemerkungen
1	192	—	besonders frische Hefe
2	152	—	dieselbe Hefe nach Lagerung
3	140	108	6 Stunden bei 30° verarmt
4	128	104	24 Stunden bei 30° verarmt
5	192	144	24 Stunden bei 31° verarmt
6	136	104	24 Stunden bei 30° verarmt
Mittelwert	156	116	

Nach Zugabe von Acetat kommt es bei frischer Hefe beinahe sofort, bei verarmter dagegen erst ganz allmählich zu einer kräftigen Atmung. Gleichzeitig damit nimmt der CoA-Gehalt beträchtlich zu und erreicht im Zustand maximalen Sauerstoffverbrauchs Werte von 320—360 CoA-Einheiten/g Hefe. Verfolgt man in einem solchen Versuch die CoA-Neubildung in zeitlicher Abhängigkeit, so erkennt man (Fig. 1), daß bei frischer Hefe bereits 15 Minuten nach Zugabe des Acetats das Maximum erreicht ist, während der CoA-Gehalt der verarmten Hefe nach $2^1/_2$ Stunden noch deutlich darunterliegt. Zu diesem Zeitpunkt ist aber, und das gibt uns den Schlüssel zum Ver-

[31]) Jl. Biol. Chem. **174**, 37 (1948).

ständnis des ganzen Vorgangs, auch die Atmungsgröße noch unterhalb des Maximums. Es entscheidet also in unsern Versuchen nicht nur der CoA-Gehalt über die Geschwindigkeit der Acetatverbrennung — eine Beziehung, die Novelli und Lipmann[26]) bereits entdeckt haben —, sondern umgekehrt auch die Geschwindigdigkeit der Acetatverbrennung, d. h. aber die Atmungsgröße, über den CoA-Gehalt.

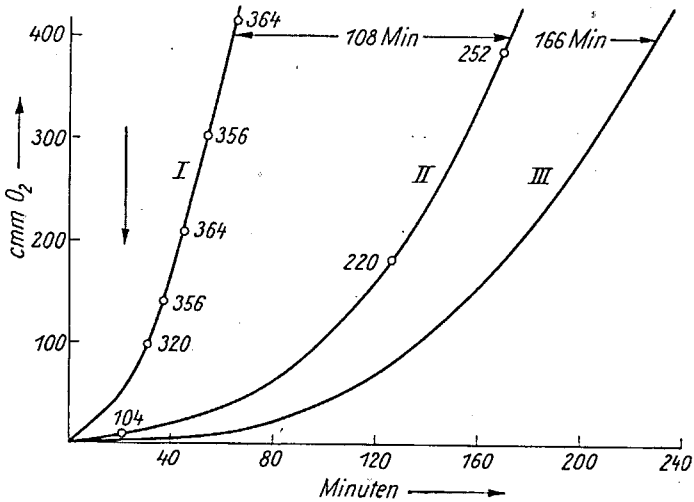
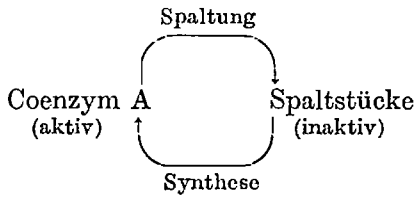


Fig. 1. CoA-Gehalt frischer und verarmter Hefe während der Oxydation von Essigsäure

Je 40 mg Bäckerhefe frisch (I) bzw. 24 Stunden verarmt (II, III) in 2 ccm m/30-KH_2PO_4. 20 Minuten nach Versuchsbeginn (↓) 1 ccm m/20-Na-acetat eingekippt. T = 30°. Bei III war die Suspensionsflüssigkeit nach der Verarmung der Hefe durch frisches Wasser ersetzt worden.

Die Zahlen an den Kurven geben den CoA-Gehalt in Einheiten/g Hefe (trocken) zu den mit o markierten Zeiten an.

Zur Erklärung der zwischen Atmungsgröße und CoA-Gehalt bestehenden Beziehung müssen wir von der Annahme ausgehen, daß CoA in der lebenden Zelle im „dynamischen Gleichgewicht" mit seinen inaktiven Spaltstücken steht.



In diesem cyclischen Prozeß geht die Spaltung des Coferments als hydrolytischer Vorgang unter allen Umständen vonstatten, während die Wiedervereinigung der Spaltstücke, wie jede Synthese in der Zelle, an die energieliefernden Dissimilationsprozesse — höchstwahrscheinlich mit ATP als Bindeglied — gekettet ist. Das muß zur Folge haben, daß Hefezellen, deren Atmung durch den Prozeß des „Verarmens" auf einen sehr kleinen Wert gefallen ist, vornehmlich die Spaltstücke neben wenig intaktem CoA enthalten.

Wie unsere Bestimmungen ergaben, macht der Anteil der aktiven Verbindung in verarmter Hefe mit etwa 100 CoA-Einheiten/g nur mehr ein Viertel aus und ist damit so klein geworden, daß solch einer Hefe das Vermögen, Acetat anzugreifen, beinahe vollständig abgeht. Ein geringfügiger Umsatz ist aber auch dann noch vorhanden, und dieser Umsatz genügt, um über eine kaum wahrnehmbare Atmungssteigerung das „dynamische Gleichgewicht" um einen kleinen Betrag nach der Seite des aktiven CoA zu verschieben. Die Folge davon ist aber eine Erhöhung des Acetat-Umsatzes und damit kann sich das Spiel so oft wiederholen, bis schließlich die Kapazität eines der beteiligten Enzyme voll ausgenützt wird. Das Ergebnis ist die Kinetik einer Autokatalyse mit ausgeprägter „Induktionszeit".

In der Tat lassen sich mit dieser Vorstellung auch die übrigen Erscheinungen beim Abbau der Essigsäure durch verarmte Hefe erklären: Die Abhängigkeit der Induktionszeit von der Leeratmung der Hefe[11]) oder von geringen Zusätzen dehydrierbarer Substrate, wie Äthylalkohol, Glucose, höherer Alkohole und Aldehyde[32,11]). Deren Oxydation ist nämlich im Gegensatz zu jener der Essigsäure in diesem Bereich vom CoA-Gehalt unabhängig, weshalb sie auch bei verarmter Hefe sofort kräftig einsetzen kann. Die Folge ist eine beschleunigte Resynthese von CoA und im Zusammenhang damit die Einbeziehung zugesetzter Essigsäure in den Atmungsvorgang.

Aus dem gleichen Grund setzt auch bei frischer Hefe, die auf Grund reichlicher Stoffreserven eine beträchtliche endogene Atmung zeigt, die Acetat-Oxydation sofort ein. Wenn in Tab. 1 eine Überlegenheit der frischen Hefe über die verarmte Hefe nicht recht zum Ausdruck kommt, so trägt unsere Versuchsmethodik die Schuld. Wir kochten nämlich in den betreffenden Versuchen zur CoA-Bestimmung an frischer Hefe die frisch bereitete wäßrige Suspension käuflicher Bäckerhefe, die günstigstenfalls einen Tag alt (seit der Ernte in der Fabrik), meist aber älter war, ohne weitere Vorbehandlung auf und ermittelten auf diese Weise den Gehalt der „ruhenden" Hefe. Wurde dagegen die Hefesuspension vor dem Erhitzen 15 Minuten lang bei 30° unter Sauerstoff geschüttelt, dann fanden wir wesentlich höhere Aktivitäten als die in Tab. 1 verzeichneten. Der niedrige CoA-Gehalt „ruhender" Hefe ist auf eine Spaltung während des Lagerns zurückzuführen. Damit stimmt unsere Beobachtung überein, daß frisch gekaufte Hefe mehr CoA enthält als dieselbe Hefe nach längerem Aufbewahren im Kühlschrank (vgl. Versuch 1 und 2 aus Tab. 1). Beim Schütteln der Hefe unter Sauerstoff wird die Spaltung des Coferments jedoch wieder rückgängig gemacht.

[32]) H. Wieland, O. Probst und M. Crawford, A. **536**, 55 (1938).

Im Zusammenhang mit der Frage nach den Wegen der Spaltung und Resynthese von CoA in der Hefe wäre die Kenntnis der chemischen Natur jener beim Verarmungsprozeß gebildeten Spaltstücke von Interesse. Darüber können wir vorerst noch keine sichere Aussage machen. Weil wir aber beobachteten, daß die Induktionszeit bei verarmter Hefe merklich verlängert wird, wenn man das Wasser, in welchem die Zellen während des Verarmungsprozesses suspendiert waren, durch frisches Wasser ersetzt (Fig. 1, Kurve III), möchten wir vermuten, daß auch leicht permeable, phosphatfreie Spaltstücke wie Pantethein, Pantothensäure oder gar β-Alanin darunter sind.

Nunmehr auf die ebenfalls in unseren Versuchen zutage tretende Beziehung zwischen CoA-Gehalt und Acetat-Umsatz übergehend, ist zunächst auf den überraschenden Befund hinzuweisen, daß verarmte Hefe immer noch recht beträchtliche Mengen CoA enthält, aber trotzdem Acetat gegenüber nahezu wirkungslos ist. Erst oberhalb eines Schwellenwertes, der in recht guter Übereinstimmung mit den Angaben von Novelli und Lipmann in unseren Versuchen bei etwa 100 CoA-Einheiten/g Hefe lag, wird Essigsäure mit merklicher Geschwindigkeit angegriffen. Eine Erklärung dieses Befundes werden wir später (S. 23) geben.

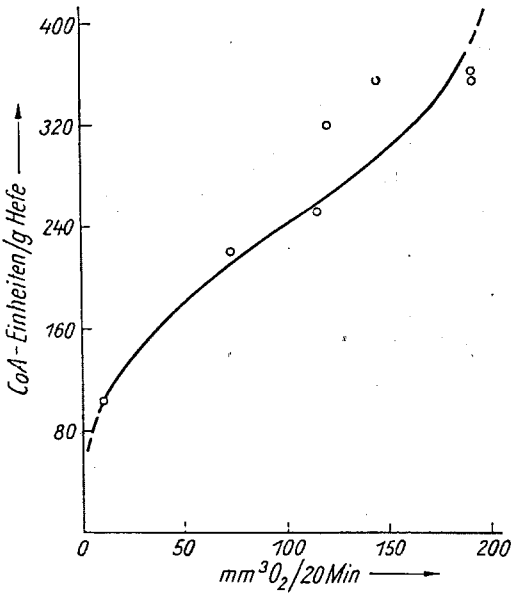


Fig. 2. Atmungsgröße und CoA-Gehalt
Die hier aufgetragenen Punkte entsprechen den Meßpunkten von Fig. 1. CoA-Einheiten direkt übertragen, die dazugehörige Atmungsgröße aus der Neigung der Tangente an Kurve I bzw. II im betreffenden Punkt ermittelt. Daß zwei Punkte aus der Reihe fallen, ist auf einen Mangel in der Methodik zurückzuführen; tatsächlich gehörten die beiden Punkte weiter nach rechts und lägen dann auch auf der Kurve (vgl. Versuchsteil).

In dem sich anschließenden Bereich zwischen 100 und 400 Einheiten tritt jedoch eine direkte Abhängigkeit zwischen CoA-Gehalt und Geschwindigkeit der Acetatverbrennung in Erscheinung (Fig. 2). Da aber die Oxydationsgeschwindigkeit eigentlich nur von der Konzentration der „aktivierten Essigsäure" ab-

hängen kann, jenes Derivats der Essigsäure, das über eine Kondensation mit Oxalessigsäure die Verbrennung im Citronensäure-Cyclus einleitet, so findet die Beziehung zum CoA-Gehalt ihre einfachste Erklärung in der Annahme, daß „aktivierte Essigsäure" eine Verbindung aus Essigsäure und CoA ist. Den Beweis dafür erbringen wir in den nächsten Abschnitten.

II. Isolierung der „aktivierten Essigsäure" aus Hefe

Für den Fall, daß kein Zwischenprodukt kontinuierlich angehäuft wird, steht die Geschwindigkeit einer zusammengesetzten Fermentreaktion, welche, wie die biologische Oxydation der Essigsäure im Citronensäure-Cyclus, aus einer Kette einander folgender Primärreaktionen aufgebaut ist, zur Konzentration jedes an einem dynamischen Gleichgewicht teilnehmenden Zwischenprodukts in einer eindeutig festgelegten Beziehung. Sie ist in komplizierter Weise bestimmt von der Konzentration jenes das Zwischenprodukt umsetzenden aktiven Ferments und von dessen Michaelis-Konstante und Wechsel-Zahl. Zu diesen Faktoren kommt bei reversiblen Primärreaktionen noch die Konzentration des Folgeprodukts hinzu. Eine Ausnahme macht nur das Substrat jener, die Geschwindigkeit der ganzen Kette bestimmenden Primärreaktion, dessen Konzentration, schon im Sättigungsbereich des Enzyms liegend, sich ohne Rückwirkung auf die Kinetik verändern kann. Unter unserer Voraussetzung, daß sich tatsächlich kein Zwischenprodukt kontinuierlich anhäuft, kann jedoch nur der erste Schritt in der Kette geschwindigkeitsbegrenzend sein.

Beim Versuch, ein Zwischenprodukt des Stoffwechsels aus lebenden Zellen zu isolieren, wird man den soeben dargelegten Gesetzmäßigkeiten Rechnung tragen und Bedingungen wählen, unter denen das Zwischenprodukt in maximaler Menge vorliegt. Abgesehen von einer Veränderung der äußeren Bedingungen, wie p_H oder Temperatur, deren Einfluß wegen der Rückwirkung auf Michaelis-Konstante und Wechsel-Zahl in den seltensten Fällen zu übersehen ist, gibt es nur einen Weg, dieses Ziel zu erreichen: Man muß dafür sorgen, daß die Gesamtreaktion mit möglichst großer Geschwindigkeit abläuft.

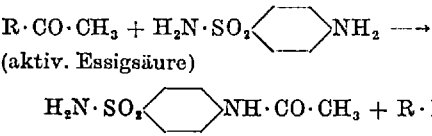
Als wir daher die Versuche zur Isolierung von „aktivierter Essigsäure" aus atmenden Hefezellen in Angriff nahmen, machten wir uns diese Überlegungen zunutze und wählten für die Vorbehandlung der Hefe im Interesse eines hohen CoA-Gehaltes und im Zusammenhang damit einer kräftigen Oxydation im Citronensäure-Cyclus Äthylalkohol oder Zucker als Substrat. Wie aus dem ersten Abschnitt unserer Untersuchung hervorgeht, bringt die Verwendung dieser Substrate den großen Vorteil mit sich, daß bei ihnen der Abbau

intermediär auftretender Essigsäure ohne Induktionszeit, von Anfang an mit großer Geschwindigkeit in Gang kommt.

Das nächste Problem betraf die Auswahl einer für das Aufschließen der Hefezellen und die Extraktion der „aktivierten Essigsäure" geeigneten Methode. Wir entschlossen uns für das einfachste Verfahren, die Bereitung eines Kochsafts.

Im Gegensatz zu Vorstellungen, die man sich bisher über die Stabilitätseigenschaften der „aktivierten Essigsäure" gemacht hatte, waren wir zu der Überzeugung gekommen, daß es sich hierbei um einen verhältnismäßig beständigen Körper handeln müsse. Andernfalls wäre nämlich nicht zu verstehen, daß lebende Zellen sich dieser Verbindung als Baustein bei den verschiedensten Synthesen bedienen können, was freien Transport dieses Bausteins vom Ort seiner Entstehung nach den verschiedensten Punkten der Zelle und damit eine gewisse Anreicherung in der Zelle erfordert. Unter diesen Umständen liefe es dem ökonomischen Prinzip des Lebens, das man gerade beim Studium der Stoffwechselvorgänge immer wieder gewahrt findet, zuwider, handelte es sich bei der „aktivierten Essigsäure" um einen labilen Körper mit kleiner Halbwertszeit, etwa ein Acylphosphat.

Ein wesentliches Erfordernis, um die aktive Substanz aus dem Hefekochsaft isolieren zu können, war eine quantitative Bestimmungsmethode. Zu diesem Zweck bedienten wir uns der enzymatischen Acetylierung von Sulfanilamid, bei welchem Vorgang nach F. Lipmann „aktivierte Essigsäure" die Acetylgruppe liefert.



Als Enzym diente eine Proteinfraktion aus Taubenleber, die beim Versetzen eines mit Natriumbicarbonatlösung erhaltenen Extrakts aus Trockenpulver mit Aceton zwischen 40 und 60% ausfällt[33]), zur quantitativen Sulfanilamid-Bestimmung die kolorimetrische Methode von A. C. Bratton und E. K. Marshall[34]).

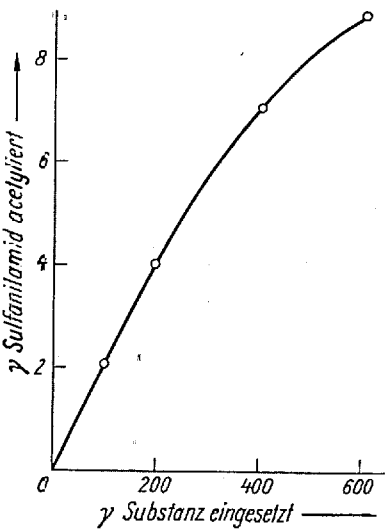


Fig. 3. Enzymatischer Test auf „aktivierte Essigsäure"

Wie Fig. 3 zeigt, ist innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereichs, der allein für eine quantitative Bestimmung in Frage kommt, das Ausmaß der Acetylierung von Sulfanilamid direkt proportional der Menge zugesetzter „aktivierter Essig-

[33]) T. C. Chou, G. D. Novelli, E. R. Stadtman und F. Lipmann, Fed. Proc. **9**, 160 (1950).

[34]) Jl. Biol. Chem. **128**, 537 (1939).

säure". Bei weiterem Zusatz wird schließlich ein Maximum erreicht, das nur von Menge und Aktivität des eingesetzten Enzyms abhängt, weil in diesem Bereich das Enzym während der gesamten Inkubationszeit mit „aktivierter Essigsäure" gesättigt ist.

Mit Hilfe dieser Testmethode war es uns möglich, eine Anreicherung der aktiven Substanz aus Hefekochsaft durchzuführen. Sie erfolgte im wesentlichen unter Benützung der eleganten Methoden zur Isolierung nucleotidartiger Cofermente, wie sie im Laboratorium O. Warburgs[35]) entwickelt worden sind. Unsere Reinigungsoperation bestand aus: Extraktion der wirksamen Substanz mit Phenol aus dem mit Ammonsulfat versetzten Kochsaft, Ausfällung der in wäßrigem Alkohol unlöslichen Bariumsalze, Zerlegung mit Schwefelsäure, Adsorption an Aktivkohle, Elution mit 10-proc. Pyridin und Acetonfällung und führte schließlich zu einem Präparat, dessen Gehalt an aktivem Acetyl zwischen 1 – 5,5 γ CH_3CO/1 mg Substanz lag. Über Anreicherung und Ausbeute in den einzelnen Stufen, wie sie bei einer Aufarbeitung von Hefekochsaft mittels dieses Verfahrens erzielt wurden, gibt Tab. 2 Auskunft. Nur über die Menge des im rohen Hefekochsaft vorliegenden aktiven Acetyls können wir vorerst noch keine Angabe machen. Seine Konzentration ist dort so gering, daß unsere Bestimmungsmethode sie nicht mehr erfaßt.

Tab. 2. Anreicherung von „aktivierter Essigsäure" aus Hefekochsaft
Ausgangsmaterial: 2,25 kg Hefe, in zuckerhalt. Lösg. vorbehandelt

Fraktion	mg Subst.	γ akt. CH_3CO	γ CH_3CO/mg Subst.
Phenolextrakt	20500	1900	0,093
zerl. Bariumsalz	—	1300	—
Kohle-Eluat	355	750	2,1
Acetonfällung	188	550	2,9

III. Die chemische Natur der „aktivierten Essigsäure"

Bei der chemischen Untersuchung unserer angereicherten Präparate stellte sich heraus, daß der wirksame Bestandteil identisch mit dem am Schwefel acetylierten Coenzym A ist. Wir sind daher nunmehr in der Lage, die allgemeine Bezeichnung „aktivierte Essigsäure" durch das exaktere „Acetyl-CoA" zu ersetzen und die Konstitution durch Formel II wiederzugeben.

$$R_1 \cdot OCH_2 \cdot C(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot S \cdot \mathbf{CO} \cdot CH_3$$

$$OR_2$$

II $\qquad = \overline{\text{CoA}} \cdot S \cdot CO \cdot CH_3$[36])

[35]) O. Warburg, Wasserstoffübertragende Fermente, Berlin 1948.

[36]) Das Symbol $\overline{\text{CoA}}$ soll den Rest des Coenzyms A ohne SH-Gruppe bezeichnen. Also: $\overline{\text{CoA}} - SH = \text{CoA}$.

Wir müssen uns vorerst noch auf eine Teilformel beschränken, weil die an den beiden OH-Gruppen des Pantetheins gebundenen Reste R_1 und R_2 noch nicht definitiv festgelegt sind (vgl. S. 3). Für die chemischen und physiologischen Eigenschaften des Acetyl-CoA ist aber in erster Linie die S-Acetyl-Gruppierung maßgebend, was wir durch das Symbol $Co\overline{A}–S–CO–CH_3$[36]) zum Ausdruck bringen wollen.

Den ersten Hinweis auf das Vorliegen eines Acyl-mercaptans, mit welcher Bezeichnung wir aus naheliegenden Gründen die sonst als Thiolsäure-ester geführte Körperklasse belegen wollen, bekamen wir beim Studium einer Farbreaktion, die unser Präparat mit Nitroprussid-natrium gibt. Dieses Reagens liefert bekanntlich mit H_2S und ebenso mit freien Mercaptanen in alkalischer Lösung momentan eine intensive Rotfärbung, die aber ausbleibt, wenn man das Mercaptan vorher durch Oxydation, etwa durch Behandlung mit Jod in saurer Lösung, zum Disulfid oxydiert hat. Acylmercaptane geben demgegenüber eine „*verzögerte*" Nitroprussid-Reaktion. Beim Versetzen mit der Reagenslösung und verdünntem Ammoniak ist im ersten Augenblick überhaupt keine Färbung zu erkennen, sie tritt aber dann ganz allmählich, nach Maßgabe der durch das Alkali erfolgenden Verseifung zum freien Mercaptan, in Erscheinung. An dieser Farbreaktion ändert sich selbstverständlich nichts, wenn das Acylmercaptan vorher mit Jod behandelt worden war, weil ja in diesem Fall die SH-Gruppe durch Acetylierung geschützt ist.

Unser angereichertes Präparat aus Hefe gibt nun in ganz typischer Weise eine verzögerte Nitroprussid-Reaktion. Um sie einwandfrei wahrzunehmen, ist es jedoch nötig, die das Acylmercaptan im rohen Kochsaft und auch noch in späteren Stufen begleitenden freien Mercaptane — in erster Linie wohl SH-Glutathion — zu oxydieren. Wir schalteten aus diesem Grunde in den Gang der Aufarbeitung regelmäßig solch eine Oxydation ein, indem wir den rohen Hefekochsaft, der eine kräftige Nitroprussid-Reaktion zeigte, mit soviel einer alkoholischen Jodlösung versetzten, bis die Farbreaktion verschwand[37]).

Eine direkte Beziehung zwischen der verzögerten Nitroprussid-Reaktion und der aktiven Komponente war von vornherein dadurch gegeben, daß die im Acetylierungstest gemessene Aktivität eines Präparats und die Intensität der Farbreaktion einander parallel gingen, eine Beobachtung, die uns bei der Ausarbeitung des Isolierungsverfahrens von größtem Wert war. Um die Identität von „aktivierter Essigsäure" mit dem Acetyl-mercaptan zu sichern,

[37]) Die im Hefekochsaft vorhandene Menge des Acylmercaptans ist zu gering, um eine wahrnehmbare Farbreaktion zu geben. Erst nach entsprechender Anreicherung ist eine Färbung zu erkennen.

war es aber notwendig, die Beziehung zwischen „acetylierender" und „Farbreaktion gebender" Komponente auch noch in quantitativer Hinsicht zu unterbauen. Zu diesem Zweck bestimmten wir die Konzentration einer Lösung an erster aus dem Sulfanilamid-Verbrauch und setzten sie in Beziehung zum Gehalt an Acyl-Schwefel, wie er sich durch Farbvergleich mit Lösungen, die abgestufte Mengen eines synthetisch bereiteten Acetyl-mercaptans

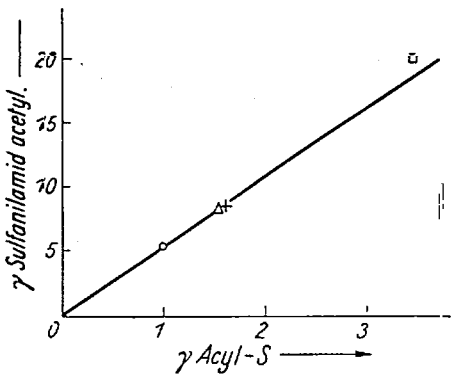


Fig. 4. Acetyl-Donator und Acyl-mercaptan
○ zerlegtes Bariumsalz,
\+ Elution der Aktivkohle,
△, □ versch. Trockenpräparate (nach Acetonfällung)

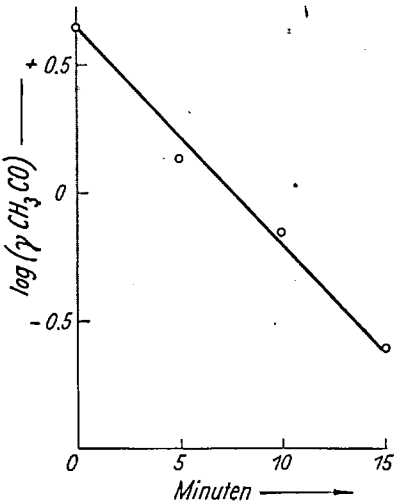


Fig. 5. Inaktivierung durch Lauge

enthielten, ergab[38]). Das Ergebnis ist in Fig. 4 zu sehen. Die Meßpunkte, die bei der Auswertung von vier, aus verschiedenen Stufen der Aufarbeitung von Hefekochsaft stammenden Lösungen erhalten wurden, kommen tatsächlich recht genau auf die erwartete Gerade zu liegen, welche durch die Beziehung: 172 γ Sulfanilamid/32 γ Acyl-S festgelegt ist.

In bester Übereinstimmung mit dieser, allein aus dem Studium der Farbreaktion abgeleiteten Zuordnung der „aktivierten Essigsäure" zur Klasse der Acyl-mercaptane, stehen die chemischen Eigenschaften unserer Substanz. Hier wäre die Beobachtung zu erwähnen, daß die Fähigkeit zur Acetylierung beim Inkubieren der Substanz im alkalischen Medium sehr rasch verlorengeht. Die Inaktivierung in n/6-Kalilauge wurde bei 0° quantitativ verfolgt und dabei eine *Halbwertszeit* von 210 Sekunden gefunden (Fig. 5).

[38]) F. Lynen, A. 574, 33 (1951).

Die sich hier abzeichnende Abspaltung des aktiven Acetyls im alkalischen Gebiet ist andererseits ja auch Anlaß für die verzögerte Nitroprussid-Reaktion.

Im Gegensatz dazu sind Acetyl-mercaptane, wie in unserem Laboratorium an einer größeren Zahl von Modellsubstanzen geprüft wurde, gegen Säuren relativ beständig. Es war daher auch nicht weiter überraschend, daß unser Präparat eine 24-stündige Aufbewahrung in n/10-H_2SO_4 ohne merkliche Inaktivierung überstand.

Eine weitere, wesentlich charakteristischere Eigenschaft der Acyl-mercaptane als die soeben besprochene Alkalilabilität ist ihre hohe Empfindlichkeit gegenüber Quecksilber. Wie G. Sachs[39]) gefunden hat, zerfällt Essigsäure-thioläthylester (= Acetyl-mercaptoäthan) beim Versetzen mit einer Lösung von Quecksilberacetat momentan unter Abspaltung von Essigsäure und Abscheidung des Quecksilbersalzes des Äthyl-mercaptans. Dieser Spaltung unterliegen alle Acyl-mercaptane, die wir daraufhin prüften, und, was uns hier in erster Linie interessiert, auch „aktivierte Essigsäure". Versetzt man nämlich eine Lösung unserer Substanz bei schwach saurer Reaktion mit Quecksilber-acetat, dann fällt sofort ein unlösliches Quecksilbersalz aus. Nach Einleiten von H_2S zur Entfernung des Quecksilbers erhält man eine Lösung, die, wie die Nitroprussid-Reaktion zeigt, zwar wieder freie SH-Gruppen, dafür aber kein Acyl-mercaptan mehr enthält und die, im Sulfanilamid-Test geprüft, sich als vollständig inaktiv erweist.

Da es nach alledem als bewiesen gelten konnte, daß „aktivierte Essigsäure" ein Acetyl-mercaptan ist, fehlte zur Aufstellung der Konstitutionsformel nur noch die Identifizierung der Mercaptan-Komponente. Dafür war der Weg vorgezeichnet, denn aus verschiedenen Gründen, nicht zuletzt auch auf Grund unserer im ersten Abschnitt dieser Abhandlung besprochenen Versuche über die „Induktionszeit", konnte kaum ein Zweifel bestehen, daß es sich dabei um das schwefelhaltige Coenzym A handelt.

Unser endgültiger Identitätsbeweis ging von der Überlegung aus, daß die Aktivität von CoA beim Kaplan-Lipmann-Test[31]), der Acetylierung von Sulfanilamid mittels Acetat und ATP, an die Unversehrtheit der SH-Gruppe gebunden ist (vgl. auch S. 21). Dann mußte sich aber CoA wie das Coferment der Glyoxalase, das SH-Glutathion, verhalten und durch Alkylierung mittels Jodessigsäure seine Wirksamkeit verlieren — ein Inaktivierungsvorgang, der von F. Dickens[40]) eingehend studiert worden ist.

Das Experiment gab uns recht. Die Inkubation eines über das Quecksilbersalz isolierten CoA-Präparates (Reinheitsgrad 0,25) mit

[39]) B. 54, 1849 (1921).
[40]) Bioch. Jl. 27, 1141 (1933).

Jodacetat führte zu einem im CoA-Test von Kaplan und Lipmann praktisch inaktiven Präparat, sofern durch vorhergehende Reduktion mit Natriumamalgam das gesamte Coferment in die SH-Form übergeführt worden war.

$$\underset{\text{(aktiv)}}{\text{Co}\overline{\text{A}}\text{–SH}} + \text{J–CH}_2\text{–COO}^- \longrightarrow \underset{\text{(inaktiv)}}{\text{Co}\overline{\text{A}}\text{–S–CH}_2\text{–COO}^-} + \text{H}^+ + \text{J}^-$$

Als wir denselben Versuch aber mit einem Präparat von „aktivierter Essigsäure" ausführten, blieb unter genau gleichen Bedingungen die Hälfte der Aktivität erhalten. Das ist auf den Umstand zurückzuführen, daß nunmehr ein Teil des Coferments als S-Acetylverbindung vorliegt und damit die SH-Gruppe dem Zugriff des Jodacetats entzogen ist. Nur jener Anteil, der als Disulfid vorliegt, liefert beim Reduzieren das gegen Jodessigsäure empfindliche SH-Coferment; er machte hier etwa die Hälfte des vorhandenen CoA aus.

Damit ist aber endgültig bewiesen, daß jenes Acyl-mercaptan, das sich in unserem Präparat durch die Farbreaktion zu erkennen gibt und das identisch mit „aktivierter Essigsäure" ist, nur Acetyl-CoA sein kann. Und es ist auch zu verstehen, warum bei einem CoA-Präparat, das über das Quecksilbersalz gereinigt wurde, die Inaktivierung durch Jodacetat eine vollständige ist. Wir haben ja bereits oben erfahren, daß durch Hg^{++} die S-Acetyl-Bindung gelöst wird.

Die Identität unseres Präparates mit „aktivierter Essigsäure", die wir aus seinem Vermögen, in enzymatischer Reaktion Sulfanilamid zu acylieren, ableiten konnten, ließ sich neuerdings auch noch auf andere Weise belegen. J. R. Stern und S. Ochoa[41]) prüften unser Präparat unter Verwendung ihres kristallisierten, die Citronensäure-Synthese katalysierenden „condensing enzyme"[42]) und fanden, daß beim Inkubieren zusammen mit Oxalacetat die erwartete Menge Citrat gebildet wird.

$$\text{Co}\overline{\text{A}}\text{–S–CO–CH}_3 + {}^-\text{OOC–CH}_2\text{–CO–COO}^- + \text{H}_2\text{O} \rightleftarrows$$

$$\text{Co}\overline{\text{A}}\text{–SH} + {}^-\text{OOC–CH}_2\text{–}\underset{\text{COO}^-}{\overset{\text{OH}}{\text{C}}}\text{–CH}_2\text{–COO}^- + \text{H}^+$$

Nachdem nunmehr die Konstitution der „aktivierten Essigsäure" als Acetyl-CoA festgelegt ist, können wir auch eine Angabe über den *Reinheitsgrad* unserer Präparate machen. Aus dem von G. D. Novelli, R. M. Flynn und F. Lipmann[43]) angegebenen Molekular-

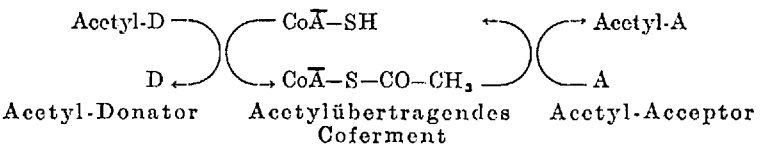
[41]) Persönliche Mitteilung.
[42]) Nature, **166**, 403 (1950).
[43]) Jl. Biol. Chem. **177**, 493 (1949).

gewicht von etwa 800 für das Coferment — für ein Dinucleotid aus Adenosin, Pantethein, 2 Phosphorsäuren und Essigsäure würde sich 729 ergeben — berechnet sich für reines Acetyl-CoA ein Gehalt von 54 γ CH_3CO/mg Substanz. Unsere rohen Präparate dürften demnach 2—10% Acetyl-CoA enthalten[44]).

Ein zweiter Bestandteil ist freies CoA, das als Disulfid vorliegt und bei manchen Präparaten bis zu 25% ausmachen kann. Seine Gegenwart hatte sich bei der Umsetzung mit Jodacetat offenbart, im übrigen aber auch schon bei der Bestimmung des CoA-Gehaltes nach Kaplan und Lipmann, wobei wir wesentlich höhere Werte fanden, als auf Grund des unabhängig davon gemessenen Acetyl-CoA-Gehaltes zu erwarten war.

IV. Diskussion

Die Identifizierung von „aktivierter Essigsäure" mit $Co\bar{A}$–S–CO–CH_3 bringt eine Fülle neuartiger Erkenntnisse mit sich, deren bedeutungsvollste wir im folgenden besprechen wollen. Zunächst einmal ist damit eine Funktion des Coenzyms A in der Zelle als *Co-Transacetylase* eindeutig festgelegt, ein Ergebnis, zu welchem auch die Arbeitskreise um F. Lipmann[33, 45]) und um S. Ochoa[46]) bei ihren Untersuchungen gekommen sind. Über diese Erkenntnis aber hinausgehend, können wir nunmehr auch die dem Vorgang der Transacetylierung zugrunde liegende chemische Reaktion angeben: es ist die reversible Bindung des Acetylrests an der die Wirkungsgruppe des Coferments darstellenden SH-Gruppe. Unter Mitwirkung spezifischer Proteine, der Apo-Fermente, kann auf diese Weise die Acetylgruppe von einem Donator (z. B. Acetylphosphat, Brenztraubensäure, Acetessigsäure, Citronensäure) auf einen Acceptor (z. B. Sulfanilamid, Cholin, Oxalessigsäure) übertragen werden.



Damit tritt das *acetylübertragende* Coenzym A in direkte Parallele zum wasserstoffübertragenden und zum phosphatübertragenden Coenzym, und es ist zu erwarten, daß sich die Acetylübertragung

[44]) In der Zwischenzeit ist es in Zusammenarbeit mit Prof. Theodor Wieland, Universität Mainz, möglich gewesen, durch weitere Fraktionierung unserer Präparate den Acetyl-CoA-gehalt auf 40% zu steigern und dabei das freie CoA vollständig abzutrennen.

[45]) Fed. Proc. **9**, 233 (1950).

[46]) S. Ochoa, Physiol. Rev. **31**, 56 (1951).

hinsichtlich des ihr zugrunde liegenden Reaktionsmechanismus und der Reaktionskinetik dem allgemeinen Schema der Fermente mit dissoziierendem Coferment[35]) einfügen lassen wird.

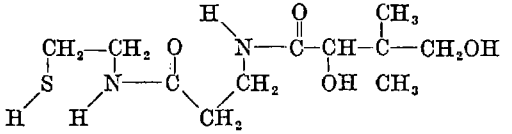
Die Grundlage einer Übertragung der Acetylgruppe ist genau so wie bei der Wasserstoff- bzw. der Phosphatübertragung die Erhaltung der Bindungsenergie. Wenn nämlich die Acetylgruppe von einem Acetyl-Donator, wie z. B. Acetylphosphat, auf CoA in reversibler Weise übertragen werden kann — was E. R. Stadtman[45]) einwandfrei bewiesen hat — so ist daraus zu folgern, daß die Energie der Bindung von Acetyl an die SH-Gruppe von CoA von gleicher Größenordnung ist wie jene an Phosphorsäure[47]).

Damit kommen wir in erster Näherung zu einer Aussage über die freie Energie der Acetyl–S–CoA-Bindung. Sie dürfte in der Größenordnung von etwa 10 Kcal/Mol liegen, weil andernfalls Acetylphosphat, dessen Bindungsenergie nach Angaben Lipmanns[14]) 16 Kcal/Mol ausmacht, auf Kosten der Acetyl-mercaptan-Bindung praktisch nicht aufgebaut werden könnte. Genaueres wird man aber erst sagen können, wenn die Lage des Gleichgewichts

$$CoA{-}S{-}CO{-}CH_3 + HPO_4^{=} \rightleftarrows CoA{-}SH + CH_3{-}CO{-}O{-}PO_3^{=}$$

exakt gemessen ist.

Wenn man die quantitativen Messungen von E. M. Faber und E. E. Reid[46]) am System Essigsäure-Alkylmercaptan damit vergleicht, dann ist man über den hohen Energiebetrag der Acetyl–S–CoA-Bindung erstaunt. Die amerikanischen Autoren fanden nämlich bei Gleichgewichtsmessungen unter Einsatz von Äthylmercaptan 13% Thiolester bei 200° und vergleichsweise mit Essigsäure und Äthylalkohol 66,6% O-Ester bei 154°. Man würde daraus schließen, daß der Energiegehalt der S-Acetyl-Bindung nicht viel größer sein könnte als jener der O-Acetyl-Bindung. Doch ist zu bedenken, daß diese Messungen bei hohen Temperaturen ausgeführt wurden und eine Übertragung auf physiologische Verhältnisse nicht unbedingt erlaubt sein muß, und daß außerdem die Bindungsverhältnisse bei einer komplizierten Molekel wie CoA andere sein werden wie bei dem einfach gebauten Äthylmercaptan. Wenn man die Formel des Pantetheins nämlich nur etwas anders schreibt (III), dann zeichnen sich bereits Mesomeriemöglichkeiten ab, die in diesem Zusammenhang von Bedeutung sein können. Unter diesem Gesichtspunkt wird man daher einer Bestimmung der Dissoziationskonstanten der SH-Gruppe des CoA besondere Beachtung schenken.



III

In der Acetyl–S-Bindung der „aktivierten Essigsäure" liegt somit ein neuer Typus einer in der Natur vorkommenden „energie-

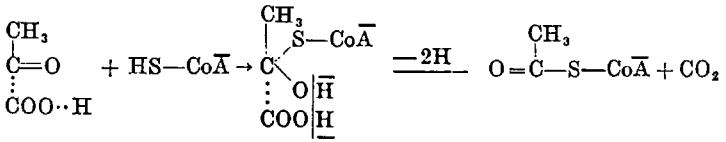
[47]) Entsprechendes gilt selbstverständlich auch für alle anderen Transacetylierungsvorgänge, sofern sie reversibel verlaufen.

[48]) Am. Soc. 39, 1930 (1917).

reichen" Bindung vor, der den energiereichen Phosphaten, insbesondere den Acylphosphaten, an die Seite gestellt werden kann. Der chemischen Natur nach handelt es sich in beiden Fällen um Säureanhydride, wobei als Partner der Carboxylgruppe schwache Säuren wie $HPO_4^=$ oder das ungiftige Derivat des Schwefelwasserstoffs, $Co\bar{A}$–SH, dienen. Wir sehen darin keinen Zufall und möchten glauben, daß es einen besonderen Grund hat, wenn die Wahl der Natur gerade auf diese schwachen Säuren fiel.

Daß sich die Zelle beim Aufbau der „aktivierten Essigsäure" nicht der Phosphorsäure — wie man so lange Zeit vermutete —, sondern des Mercaptans bedient, bietet für sie ökonomisch gesehen einen gewaltigen Vorteil, weil unter physiologischen p_H- und Temperaturbedingungen Acylmercaptane absolut beständig sind, während Acylphosphate bereits einer Hydrolyse anheimfallen. Deshalb kann die Zelle zwar im Falle der 1,3-Diphosphor-glycerinsäure, deren Konzentration im Leben außerordentlich niedrig ist[49]), mit Phosphorsäure auskommen, nicht aber im Falle der „aktivierten Essigsäure". Wie wir bereits oben (Seite 9) begründet haben, muß dieser bei so vielen Synthesen Verwendung findende Baustein in der Zelle eine relativ hohe Konzentration erreichen, so daß dann bei der Verwendung eines labilen Acylphosphats dessen spontaner Zerfall schon ins Gewicht fiele.

Die Analogie zwischen Acylmercaptan und Acylphosphat besteht noch in einem zweiten Punkt. So wie 1,3-Diphosphor-glycerinsäure durch enzymatische Dehydrierung eines Addukts von $HPO_4^=$ an die Carbonylgruppe des 3-Phosphor-glycerinaldehyds entsteht[50]), so kann anscheinend auch die S–CO–CH_3-Gruppierung vom Acetyl-CoA direkt durch Dehydrierung aufgebaut werden. Hier ist als Vorstufe ein ganz analog gebautes Additionsprodukt vom SH-Coferment an die Carbonylgruppe der Brenztraubensäure, oder — was wahrscheinlicher ist — an ein mit Acetaldehyd verwandtes Folgeprodukt, das unter der Wirkung von Cocarboxylase gebildet wird, in Betracht zu ziehen.



Die Fähigkeit der Carbonylgruppe, auch im wäßrigen Medium Mercaptane zu addieren, ist eine altbekannte Tatsache. Sie wurde in neuerer Zeit durch M. P. Schubert[51]) eingehend studiert.

[49]) Vgl. Th. Bücher, Biochim. et Biophys. Acta **1**, 292 (1947); H. Holzer, A. **564**, 234 (1949).

[50]) O. Warburg und W. Christian, Bio. Z. **303**, 40 (1939).

[51]) Jl. Biol. Chem. **111**, 671 (1935); **114**, 341 (1936).

Die direkte Dehydrierung von Pyruvat zu „aktivierter Essigsäure" ist von C. Martius[52]) bei Versuchen über die Citronensäure-Synthese im Herzmuskel entdeckt und neuerdings von S. Korkes, J. R. Stern, I. C. Gunsalus und S. Ochoa[53]) bei Experimenten am Fermentsystem von *Bacterium coli* und *Streptococcus faecalis* experimentell sichergestellt worden. Wenn auch noch manches bei dieser Reaktion ungeklärt ist, so dürfte doch prinzipiell die direkte Bildung der „aktivierten Essigsäure" durch ihre Identifizierung mit $Co\overline{A}$–S–CO–CH_3 eine chemisch plausible Erklärung gefunden haben.

Eine Variante des Pyruvatumsatzes in gewissen Bakterien ist eine „hydroklastische" Spaltung in Essigsäure und Ameisensäure. Da auch hierbei zunächst Acetyl-CoA entsteht[54]), handelt es sich in Wirklichkeit um eine „*thioklastische*" Spaltung, wobei wiederum eine Addition von $Co\overline{A}$–SH an die Carbonylgruppe den Vorgang einleiten dürfte. Acetylphosphat, dessen Vorkommen unter den Reaktionsprodukten dem primären Vorgang irrtümlicherweise die Bezeichnung „phosphoroklastische" Spaltung einbrachte[14]), entsteht tatsächlich erst sekundär aus Acetyl-CoA.

Ebenfalls eine „thioklastische" Spaltung liegt nun vor allem aber der für den intermediären Fettstoffwechsel so bedeutsamen „Säurespaltung" der Acetessigsäure und höheren β-Ketosäuren zugrunde. Am Beispiel der Acetessigsäure formuliert, lautet die Reaktionsgleichung folgendermaßen:

$$Co\overline{A}\text{–SH} + CH_3\text{–CO–}CH_2\text{–}COO^- \quad (+\ ATP)$$

$$Co\overline{A}\text{–S–CO–}CH_2\text{–CO–}CH_3 + Co\overline{A}\text{–SH} \rightleftarrows 2\ Co\overline{A}\text{–S–CO–}CH_3.$$

Wir kommen zu dieser Formulierung, weil allein sie erklären kann, daß:

1. Acetessigsäure aus Acetyl-CoA entsteht[24]) und bei Versuchen mit isotop markierter Essigsäure CO- und COOH-Gruppe der Acetessigsäure denselben Isotopengehalt aufweisen[33]), was nicht möglich wäre, wenn die Ketosäure aus 1 Molekel Acetyl-CoA und 1 Molekel freier Essigsäure entstände.

2. Acetessigsäure nicht direkt in Acetyl-CoA übergehen kann, sondern dazu ebenso wie Essigsäure der Mitwirkung von ATP bedarf[25]). In beiden Fällen dient ATP für die Verknüpfung der Säure mit CoA (vgl. S. 22/23).

[52]) H. **279**, 96 (1943).
[53]) Nature, **166**, 439 (1950).
[54]) H. Chantrenne und F. Lipmann, Jl. Biol. Chem. **187**, 757 (1951).

Die biologische Synthese von Acetessigsäure tritt demnach in völlige Analogie zur chemisch-präparativen Methode der Claisen-Kondensation. Im Zusammenhang mit dieser Feststellung verdienen Versuche von R. B. Baker und E. E. Reid[55]) Beachtung, in welchen die Claisen-Kondensation, ausgehend von Äthyl-acetat und Äthyl-thiolacetat, vergleichend studiert und dabei die schwefelhaltige Verbindung als reaktionsfähiger erkannt wurde. Ein neues Beispiel für die alte Erfahrung, daß die Zelle keinen prinzipiell andersartigen Weg einschlägt als der präparativ arbeitende Chemiker.

Mit unserer Formulierung der Acetessigsäure-Synthese findet nunmehr auch die Citronensäurebildung aus Acetessigsäure und Oxalessigsäure, die gleichzeitig H. Wieland und C. Rosenthal[56]) in München und F. L. Breusch[57]) in Istanbul entdeckten, ihre endgültige Aufklärung. Wenn die Synthese im Nierenbrei an die Gegenwart von Sauerstoff gebunden ist[56]), dann wegen der Unentbehrlichkeit von ATP für die Bindung von Acetessigsäure an CoA. Von einem Acetacetyl-CoA ausgehend, werden dann aber zwei Acetyl-CoA und damit letzlich auch zwei Molekeln Citronensäure erhalten, wie es die quantitative Verfolgung des Reaktionsverlaufs durch Wieland und Rosenthal[56, 58]) ergeben hat:

$$\text{Acetacetyl–CoA} + \text{CoA} \longrightarrow 2\ \text{Acetyl–CoA} \xrightarrow{+\ 2\ \text{Oxalacetat}} 2\ \text{Citrat} + 2\ \text{CoA}.$$

Mit dem nunmehr gewonnenen Einblick in den Verlauf dieser Synthese läßt sich auch der Befund von F. E. Hunter und L. F. Leloir[18]) verstehen, daß m/100-Jodacetat den Vorgang vollständig unterbindet. Es dürfte die Umsetzung der Jodessigsäure mit $\text{CoA}\overline{\text{–SH}}$ sein, die dazu Anlaß gibt.

In Berücksichtigung all dieser Tatsachen dürfte ein Zweifel an der Richtigkeit unserer Formulierung der Acetessigsäurespaltung kaum mehr möglich sein. Damit werden wir aber zwangsläufig zu der weiteren Erkenntnis geführt, daß CoA im Leben eine viel universellere Bedeutung besitzt, als man bisher annahm.

Gehen wir nämlich nunmehr zur Spaltung höherer β-Ketosäuren über, bei welcher, wie J. R. Stern und S. Ochoa[59]) nachwiesen, in Gegenwart von ATP ebenfalls Acetyl-CoA entsteht, dann müssen wir diesen Vorgang in Analogie zur „thioklastischen" Spaltung der Acetessigsäure formulieren und kommen damit zur Annahme höherer Acyl–CoA-Verbindungen:

$$\text{Co}\overline{\text{A}}\text{–SH} + \text{R}\cdot\text{CH}_2\text{–CO–CH}_2\text{–COO}^- ;\quad \text{R} = \text{CH}_3,\ \text{C}_2\text{H}_5,\ \text{C}_3\text{H}_7,\ \text{usw.}$$

$$\uparrow\ \downarrow\ (+\ \text{ATP})$$

$$\text{Co}\overline{\text{A}}\cdot\text{S}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{R} + \text{Co}\overline{\text{A}}\cdot\text{SH} \rightleftarrows \text{Co}\overline{\text{A}}\cdot\text{S}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3 + \text{Co}\overline{\text{A}}\cdot\text{S}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{R}$$

[55]) Am. Soc. **51**, 1567 (1929).
[56]) A. **554**, 241 (1943).
[57]) Science, **97**, 490 (1943).
[58]) Vgl. auch [18])
[59]) Fed. Proc. **9**, 234 (1950).

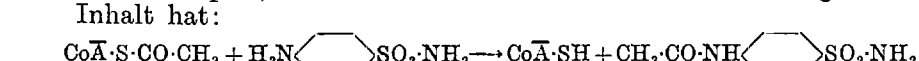
Wir sind davon überzeugt, daß diese höheren Acyl–CoA-Verbindungen existieren und die seit langem gesuchten aktiven Formen der Fettsäuren darstellen, die nicht nur den Aufbau, unter Anheftung des C_2-Bausteins, sondern auch den Abbau durch β-Oxydation nach F. Knoop vermitteln. Macht man sich diese Annahme zu eigen, dann lassen sich viele Erscheinungen beim Abbau der Fettsäuren verstehen, insbesondere auch die seit langem bekannte Tatsache, daß man im allgemeinen bei der Oxydation höherer Fettsäuren Zwischenprodukte nicht fassen kann. Die Zwischenglieder mit 16, 14, 12, 10, 8 oder 6 C-Atomen, gesättigt, ungesättigt und mit Hydroxyl- bzw. Ketogruppe treten eben nicht frei, sondern nur in Bindung an CoA auf. Die Rolle des $\overline{\text{CoA}}$–SH beim Fettstoffwechsel ist demnach mit der Rolle des $HPO_4^{=}$ beim Kohlenhydratstoffwechsel zu vergleichen, ein Grund mehr, Phosphorsäure und Coenzym A in Parallele zu setzen.

Des weiteren dürfen wir erwarten, daß von den höheren Acyl–CoA-Verbindungen, etwa von jenen der Stearin- und Palmitinsäure aus, auch die Veresterung mit Glycerin zu den Fetten erfolgt. Hierbei können wir uns auf das Beispiel der *Biosynthese* von *Acetylcholin* berufen, die, wie M. A. Lipton und E. S. G. Barron[60]) wohl als erste vermuteten, von „aktivierter Essigsäure" ausgeht, eine Annahme, die inzwischen in unserem Laboratorium unter Einsatz des Acetyl–CoA-Präparates aus Hefe endgültig bewiesen werden konnte[61]). Die Gleichung der Esterbildung lautet hier:

$$\overline{\text{CoA}}\cdot S\cdot CO\cdot CH_3 + (CH_3)_3N^+\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot OH \longrightarrow \overline{\text{CoA}}\cdot SH + (CH_3)_3N^+\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot O\cdot CO\cdot CH_3$$

Was also der Chemiker vom Säurechlorid und von Säureanhydriden ausgehend bewerkstelligt, erreicht die Zelle unter Verwendung des Acyl-mercaptans.

Ob diese Regel auch für den Fall der biologischen Peptid-Synthese Gültigkeit hat, bedarf noch experimenteller Klärung. Wir können aber schon heute darauf hinweisen, daß die uns als Testreaktion dienende Synthese von Acetyl-sulfanilamid zwar kein echtes Peptid, aber immerhin eine Säureamid-Bindung zum Inhalt hat:



In diesem Zusammenhang ist auch ein Befund von H. Chantrenne[62]) aus allerletzter Zeit sehr zu beachten, daß bei der Synthese von Hippursäure aus Benzoesäure und Glykokoll außer ATP auch CoA unentbehrlich ist. Die Vermutung des Autors, daß bei dieser Synthese ein CoA-Derivat intermediär entsteht, glauben wir

[60]) Jl. Biol. Chem. **166**, 367 (1946).
[61]) O. Wieland, unveröffentlichte Versuche.
[62]) Jl. Biol. Chem. **189**, 227 (1951).

auf der Grundlage unserer Vorstellung in Richtung eines Benzoyl–S–CoĀ präzisieren zu dürfen.

Der Aufbau der Säureamid-Bindung aus Amin und Thiosäure ist eine alte präparative Methode. Wie Br. Pawlewski[63]) gefunden hat, reagiert Thio-essigsäure mit Anilin stürmisch unter Bildung von Acet-anilid, eine Beobachtung, die für uns mit ein Anlaß war, die Lösung des Problems der „aktivierten Essigsäure" in Richtung eines Acetyl-mercaptans zu suchen. Eine interessante Variante des Pawlewskischen Verfahrens stellt die Methode von Th. Wieland und W. Schäfer[64]) zur Synthese echter Peptide aus Glycin-thiophenylester und freien Aminosäuren dar, deren glatter Verlauf in wäßriger Lösung in der Tat neue Perspektiven hinsichtlich des Vorgangs in vivo eröffnet.

Es zeichnet sich somit eine Vielfalt der Funktionen von CoA im Stoffwechsel ab, denen aber allen in chemischer Hinsicht die Bindung einer Carboxylgruppe an die SH-Gruppe des Coenzyms gemeinsam ist. Für die Funktion des Coferments ist somit die Unversehrtheit seiner SH-Gruppe die Voraussetzung. Wird sie etwa durch Jodessigsäure irreversibel substituiert, dann wird das Coenzym katalytisch unwirksam. Dasselbe tritt ein, wenn das SH-Coferment unter Oxydation in das Disulfid übergeht, mit dem Unterschied, daß hieraus die aktive Form leicht wieder regeneriert werden kann.

$$\underset{\text{(aktiv)}}{2\ \text{CoĀ–SH}} \underset{+\,2H}{\overset{-\,2H}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{(inaktiv)}}{\text{CoĀ–S–S–CoĀ}}$$

Das ist der Grund, warum bei allen Versuchen *in vitro*, in denen das Coenzym katalytisch wirkt, Cystein oder ein anderes Reduktionsmittel zugesetzt werden muß. Nur so wird verhindert, daß die aktive SH-Form in das inaktive Disulfid übergeht, eine Funktion, die im Leben wahrscheinlich vom SH-Glutathion übernommen wird, und ein neuer Gesichtspunkt für das Verständnis des ubiquitären Vorkommens von Glutathion in der lebendigen Substanz.

Es paßt zu unserer Vorstellung über die Wirkung des Cysteins bei der Transacetylierung in vitro, daß bei unserer Testreaktion die Aminosäure entbehrlich ist[65]). In diesem Fall ist das Coferment nicht katalytisch, sondern stöchiometrisch am Reaktionsgeschehen beteiligt und es ist gleichgültig, ob nach Abgabe der Acetylgruppe die SH-Verbindung zum Disulfid oxydiert wird oder nicht.

[63]) B. **31**, 661 (1898); **35**, 110 (1902).
[64]) Ang. Ch. **63**, 146 (1951).
[65]) M. Bühler, Diplomarbeit, München 1951.

Außer als Mercaptan und als Disulfid dürfte CoA noch in mannigfacher Bindung an Carbonsäuren in der Natur vorkommen. Darum ist es nicht weiter verwunderlich, wenn beim Versuch der Isolierung des Coferments aus lebenden Zellen in verschiedenen Fraktionen Aktivität gefunden wurde[66]). Hinsichtlich der Vielfalt der mit ihm verbundenen Substanzen läßt sich also CoA wiederum nur mit Phosphorsäure vergleichen.

Das Problem, dem wir uns nun als letztem zuwenden wollen, ist die Frage nach dem Mechanismus der Vereinigung von Essigsäure mit der SH-Gruppe des Coferments. Da die Acylmercaptan-Bindung „energiereich" ist (vgl. S. 16), kann ihre Bildung nur unter Energieaufwand erfolgen. Diese Energie stammt im Falle der dehydrierenden Decarboxylierung aus der freien Energie des Dehydrierungsvorgangs[67]), im Falle der „thioklastischen" Spaltung aus jener der β-Ketosäure-Gruppierung[68]), im Falle der Beteiligung von ATP aber aus der Hydrolyse der energiereichen Phosphatbindung.

In welcher Weise die Spaltung von ATP den Aufbau der Acylmercaptan-Bindung vermittelt, ist für Bakterien, die Stadtmans Phospho-Transacetylase[45]) enthalten, zu übersehen. Hier kann eine Transphosphorylierung unter Bildung von Acetylphosphat den Vorgang einleiten, dem sich dann in zweiter Stufe eine Transacetylierung anschließt:

1. $ATP'''' + CH_3{-}COO' \rightleftharpoons ADP''' + CH_3{-}CO{-}O{-}PO_3''$
2. $CH_3{-}CO{-}O{-}PO_3'' + CoA{-}SH \rightleftharpoons HPO_4'' + CoA{-}S{-}CO{-}CH_3$.

In den meisten Zellen, so in den tierischen Geweben und in der Hefe, fehlt aber diese Phospho-Transacetylase, weshalb dort das Paar Acetylphosphat und CoA die Kombination ATP, Acetat und CoA nicht ersetzen kann. Da die Synthese von Acetyl-CoA dort also nicht über die Transphosphorylierung von ATP auf die Carbonsäure erfolgen kann, des weiteren auch eine ternäre Reaktion, bei welcher ATP, Acetat und CoA gleichzeitig miteinander reagieren würden, als ganz neuartiger Mechanismus einer enzymatischen Reaktion wenig Wahrscheinlichkeit besitzt, bleibt eigentlich nur die Möglichkeit einer primären Transphosphorylierung von ATP auf CoA und die sich daran anschließende Substitution von Phosphat durch Essigsäure bestehen:

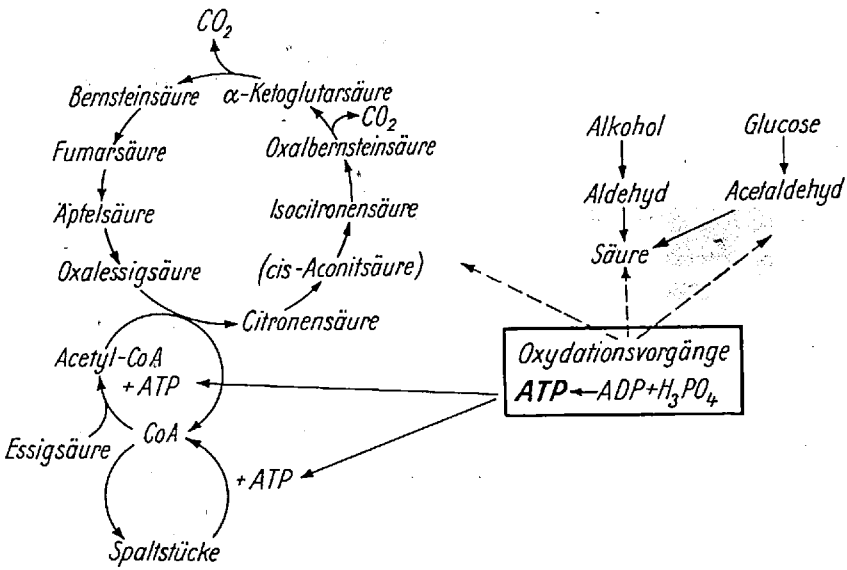
1. $ATP'''' + CoA{-}SH \rightleftharpoons ADP''' + CoA{-}S{-}PO_3'' + H^+$
2. $CoA{-}S{-}PO_3'' + H^+ + CH_3{-}COO' \rightleftharpoons CoA{-}S{-}CO\ CH_3 + HPO_4''$

[66]) J. B. Neilands, H. Higgins, T. E. King, R. E. Handschumacher und F. M. Strong, Jl. Biol. Chem. **185**, 335 (1950).

[67]) Je nach dem Redoxpotential des Wasserstoffacceptors $\Delta F = 16 - 61$ Kcal, vgl. [46]).

[68]) $\Delta F = 16$ Kcal, vgl. Lipmann[14]).

Dieses Schema[2]), für dessen Gültigkeit wir bereits experimentelle Beobachtungen anführen könnten[69]), hat den großen Vorzug, daß sich damit auch die Bindung höherer Carbonsäuren ohne weiteres erklären läßt, indem eben in der zweiten Phase an die Stelle der Essigsäure Acetessigsäure, höhere Fettsäuren, Benzoesäure u. a. treten.



Der Acetatabbau durch Hefe
(Die Umrandung umschließt die gekoppelte Reaktion)

Im übrigen führt dieses Schema zu einer Konsequenz, die uns wieder in Beziehung zu unseren Versuchen über die Induktionszeit beim Abbau der Essigsäure durch verarmte Hefe bringt. Wie die reversible Bilanzgleichung:

$$ATP'''' + CH_3{-}COO' + Co\bar{A}{-}SH \rightleftharpoons ADP''' + Co\bar{A}{-}S{-}CO{-}CH_3 + HPO_4''$$

erkennen läßt, ist die Konzentration an Acetyl-CoA in der Zelle nicht nur vom Gehalt an CoA und Acetat, sondern daneben auch noch vom Gehalt an ATP und anorganischem Phosphat abhängig.

Wir glauben, darin den Grund sehen zu dürfen, daß verarmte Hefe, die mit 100 CoA-Einheiten/g immer noch relativ viel Coferment enthält, Acetat gegenüber nahezu völlig wirkungslos ist. Es ist der große Überschuß an anorganischem Phosphat[13]), verbunden mit einem Mangel an ATP, der in diesen nur mehr schwach atmenden Zellen die Bildung von Acetyl-CoA und damit die Oxydation der Essigsäure nahezu vollständig verhindert. Die „*Entzündung*"

[69]) H. Hilz, unveröffentlichte Versuche.

des Acetatabbaus durch geringe Mengen eines oxydierbaren Alkohols usw. ist demnach nicht nur über eine Resynthese von CoA aus den Spaltstücken (vgl. S. 6), sondern auch über eine mit dem Oxydationsvorgang verknüpfte Erniedrigung des Phosphatniveaus unter Neubildung von ATP zu verstehen. Ist aber erst einmal der Abbau der Essigsäure in Gang gekommen, dann sorgt ihre eigene Oxydation für die Erhaltung dieses Zustandes.

Wir halten es nicht für ausgeschlossen, daß die „Entzündung" der Fettsäureoxydation durch Substrate des Citronensäure-Cyclus, wie sie W. E. Knox, B. N. Noyce und V. H. Auerbach[70]) bei Experimenten mit isolierten Mitochondrien aus Kaninchenniere beobachteten, auf die gleiche Ursache zurückzuführen ist.

Das Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren beim Abbau der Essigsäure in der Hefe ist im Schema auf S. 23 noch einmal übersichtlich zusammengestellt.

Wenn auch noch manche Einzelheit aufzuklären ist, so glauben wir doch, nunmehr das Problem des Acetatabbaus in der Hefe in wesentlichen Punkten seiner Lösung zugeführt zu haben, ein Problem, dessen Bearbeitung vor beinahe zwei Jahrzehnten mit der Isolierung von Citronensäure und Bernsteinsäure durch H. Wieland und R. Sonderhoff[71]) in unserem Laboratorium so vielversprechend in Angriff genommen wurde.

Karl Zopp und Heinz Hauft danken wir für sehr geschickte Mithilfe bei der Verarbeitung von Hefe auf Acetyl-CoA.

Besonderen Dank schulden wir der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft für die Gewährung einer Sachbeihilfe.

Bei der Suche nach geeigneten Aktivkohlen hat uns die Gesellschaft für Adsorptionstechnik, Bad Homburg, durch die Bereitstellung von Kohleproben wertvolle Hilfe geleistet, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken möchten.

Beschreibung der Versuche

I. Induktionszeit und Coenzym A

Die quantitative Bestimmung von CoA erfolgte nach Kaplan und Lipmann[31]). Im Interesse einer größeren Materialersparnis wurde bei einem Teil der Messungen der von den amerikanischen Autoren angegebene Ansatz auf ein Viertel verkleinert. In diesem Fall wurde in kleine, mit Gummistopfen verschlossene Zentrifugengläser (lichte Weite 0,8 cm):

a ccm der auf CoA zu prüfenden Lösung,
(0,08—a) ccm Wasser,
0,04 ccm m/10-Cystein-hydrochlorid-lösg.,
0,02 ccm einer frisch bereiteten m-$NaHCO_3$-lösg.,
0,075 ccm der „Reaktionsmischung" (10 Teile 0,004m-Sulfanilamid, 2,5 Teile m-Na-acetat, 8 Teile 0,05m-K_4-ATP und 10 Teile 0,2m-Na-citrat)[31]),
0,06 ccm gealtertes Leberferment[31])

[70]) Jl. Biol. Chem. **176**, 117 (1948).
[71]) A. **499**, 213 (1932).

vereinigt und 2 Stunden bei 35° inkubiert. Enzymatische Reaktion durch Zugabe von 1 ccm 5-proc. Trichloressigsäure abgestoppt, denaturiertes Eiweiß abzentrifugiert und anschließend in 1 ccm der klaren Lösg. das noch vorhandene freie Sulfanilamid nach Bratton und Marshall kolorimetrisch bestimmt (vgl. Fußnote [31])). Unter diesen Bedingungen entspricht jene Menge CoA, welche den Halbwert der maximalen Acetylierung bewirkt, 0,25 CoA-Einheiten nach Kaplan und Lipmann.

Das für den Test benötigte, etwa 80—90-proc. ATP wurde durch Phosphorylierung von Adenosin mittels gärender Hefe bereitet. Eine Mischung aus 120 g frisch bezogener, gewaschener und abgepreßter Bierhefe[72]), 100 ccm einer 1-proc. Adenosin-lösg., 22 ccm K-hexosediphosphat-lösg. mit 23,7 mg org. PO_4'''/ccm, 100 ccm 0,4m-Phosphatpuffer, p_H = 6,4, 10 ccm 10-proc. Acetaldehyd-lösg. (frisch destilliert!), 8 ccm m-$MgSO_4$-lösg., 25 ccm Leitungswasser und 25 ccm Toluol wird in einem geräumigen Kolben unter häufigem Schütteln $1^1/_2$ Stunden bei 35° inkubiert. Das Gemisch wird nach Einstellen in Eis mit 550 ccm kalter 10-proc. Trichloressigsäure versetzt und nach 15 Minuten zentrifugiert. Nach Abstumpfen auf p_H 3,5 wird aus der klaren Lösung durch Zugabe von 5 ccm 20-proc. Hg-acetat-lösung (in 2-proc. Essigsäure) je 100 ccm Lösung ein Quecksilbersalz gefällt. Die bei der Zerlegung des abzentrifugierten Niederschlags mittels H_2S (Eiskühlung!) erhaltene Lösung nach der Vorschrift von S. E. Kerr[73]) auf Ba_2-ATP verarbeitet. Ausbeute: 25—30%, bezogen auf Adenosin.

CoA-Gehalt von frischer und verarmter Hefe

Für die Versuche wurde handelsübliche Bäckerhefe der Hefefabrik Oberkotzau benutzt. 1 Teil Hefe wurde in 1 Teil siedenden Wassers eingetragen, einmal kurz aufgekocht, sofort im Eisbad abgekühlt und dann die Zelltrümmer abzentrifugiert. In einem aliquoten Teil der überstehenden Lösung wird CoA quantitativ bestimmt.

Zum Zwecke der Verarmung wurde eine Suspension in Leitungswasser, die pro ccm 20 mg Hefe enthielt, in einer Flasche unter O_2 mechanisch geschüttelt (Brutraum!). Für die CoA-Bestimmung einen Teil der Suspension zentrifugiert, die sedimentierten Hefezellen mit siedendem Wasser übergossen und wie oben auf Kochsaft verarbeitet. Tab. 1, S. 4 gibt das Ergebnis mehrerer Bestimmungen an frischer und verarmter Hefe wieder.

CoA-Gehalt der Hefe während der Oxydation von Essigsäure

Zwei 2-proc. Hefesuspensionen, die eine frisch bereitet, die andere nach vorhergehender Verarmung, von denen ein Teil zur CoA-Bestimmung abgezweigt worden war, wurden mit festem KH_2PO_4 auf die Konzentration m/30 gebracht.

Zur Atmungsmessung je 2 ccm dieser Suspension in kegelförmige Warburg-Gefäße mit NaOH im Einsatz, deren Birne 1 ccm m/20-Na-acetat enthielt. 10 Minuten nach Einbringen in den Thermostaten (T = 30°) Manometerhähne geschlossen und 15 Minuten später den Inhalt der Birne zugekippt. O_2-Verbrauch gemessen.

Zum gleichen Zeitpunkt dem Rest der phosphathaltigen Hefesuspensionen, die in passenden Erlenmeyerkolben unter den gleichen Bedingungen geschüttelt wurden, auf je 10 ccm 5 ccm m/20-Na-acetat zugefügt. Um den CoA-Gehalt zu bestimmen, werden von Zeit zu Zeit Proben von je 10 ccm entnommen, die Hefe an der Zentrifuge abgeschleudert, zur Entfernung von Phosphat einmal mit

[72]) Wir danken der Löwenbrauerei München, insbesondere Herrn Dr. Fries, für die Überlassung der Hefe.

[73]) Jl. Biol. Chem. **139**, 121 (1941).

Wasser gewaschen, sofort mit 1,33 ccm siedenden Wassers versetzt, einmal kurz aufgekocht, usw. Das Ergebnis eines solchen Versuchs ist in Fig. 1, S. 5 wiedergegeben.

Es sei bemerkt, daß die auf diese Weise gewonnenen CoA-Werte nicht genau dem Zeitpunkt der Entnahme entsprechen. Zweifellos atmet die Hefe nach der Entnahme bis zur Bereitung des Kochsaftes weiter, so daß der CoA-Gehalt einer 15 Minuten nach der Zugabe von Acetat entnommenen Probe in Wirklichkeit der Hefesuspension etwa 25 Minuten nach diesem Zeitpunkt entspricht. Ein Fehler, der sich vor allem im Ansatz mit frischer Hefe, wo die Atmung sehr schnell zunimmt, bemerkbar macht. Aus diesem Grund kamen die betreffenden Punkte in Fig. 2 (S. 7) zu weit nach links zu liegen. Der CoA-Gehalt wird dort mit einer zu kleinen Atmungsgröße in Beziehung gebracht.

Als Maß für die „Induktionszeit" wurde willkürlich die Zeitdifferenz gewählt, um welche die Atmung der verarmten Hefe hinter jener der frischen Hefe bei 400 cmm O_2 nachhinkt. Sie beträgt in Fig. 1 bei der verarmten Hefe z.B. 108 Minuten. Wurde jedoch die verarmte Hefe vor der Atmungsmessung abzentrifugiert, die überstehende Lösung durch die gleiche Menge frischen Leitungswassers ersetzt und erst jetzt KH_2PO_4 zugesetzt, dann stieg die „Induktionszeit" auf 166 Minuten an (vgl. Fig. 1).

Um die Resynthese von CoA während der Acetatverbrennung zu belegen, seien in Tab. 3 noch einige Versuchsergebnisse aufgeführt.

Tab. 3

Versuch	CoA-Einh./g Hefe (zu Versuchsbeginn)	Verarmungszeit	Induktionszeit	Min. nach Zugabe von Acetat	CoA-Einh./g Hefe
4 a	128	—	—	25	300
b	104	24 Stdn.	40 Min.	70	296
5 a	192	—	—	35	516 (?)
b	144	24 Stdn.	150 Min.	180	300

a = frische, b = verarmte Hefe

II. Isolierung von Acetyl-CoA aus Hefe

a) Enzymatischer Test auf Acetyl-CoA

Unserer quantitativen Bestimmungsmethode liegt die Transacetylierung von Acetyl-CoA auf Sulfanilamid zugrunde, wobei eine dem Acetyl-CoA entsprechende Menge Sulfanilamid acetyliert wird. Bestimmt man daher das freie Sulfanilamid vor und nach Inkubation mit Sulfanilamid-Transacetylase, dann entspricht die gefundene Differenz dem in den Versuch eingebrachten Acetyl-CoA. Nach der Gleichung:

$$\overline{CoA}\text{–S–CO–}CH_3 + \text{Sulfanilamid} \longrightarrow \overline{CoA}\text{–SH} + \text{Acetyl-sulfanilamid}$$

entsprechen 172 γ Sulfanilamid 43 γ aktivem CH_3CO oder — bei Zugrundelegung eines Mol.-Gew. von 800 für Acetyl-CoA — 800 γ Acetyl-CoA.

Anreicherung der Sulfanilamid-Transacetylase

Ein Ausgangsmaterial zur Darstellung des Ferments ist Acetonpulver aus Taubenleber, bei dessen Bereitung wir uns an die Vorschrift von Kaplan und Lipmann[31]) hielten.

200 mg Acetonpulver werden mit 2 ccm 0,02m-$NaHCO_3$ gründlich verrieben, hochtourig (15000 Umdr./Min., Winkelzentrifuge von Runne, Heidelberg-Rohrbach) zentrifugiert und der dabei erhaltene dunkelrote, klare Extrakt unter Eiskühlung je ccm mit 0,7 ccm Aceton versetzt. Nach Abtrennung der unwirksamen Fällung in der Zentrifuge wird aus der überstehenden, hellroten Lösung das wirksame Protein durch Zugabe des halben Volumens Aceton (Endkonzentration 60%) unter Rühren gefällt und hochtourig abzentrifugiert. Die Fällung wird in 0,6 ccm doppeltdest. Wassers aufgenommen, wobei sie vollständig in Lösung geht. In gefrorenem Zustand bei —20° (Kühltruhe) aufbewahrt, kann diese, eine aktive Sulfanilamid-Transacetylase enthaltende Lösung, einige Tage ohne merklichen Aktivitätsverlust aufbewahrt werden.

Die Fraktionierung mit Aceton ist nicht zu umgehen. Verwendet man nämlich im Test an Stelle des angereicherten Ferments rohen Leberextrakt, dann reagiert nur ein Teil des eingesetzten Acetyl-CoA mit Sulfanilamid, während der Rest in Nebenreaktionen verbraucht wird. Wir sind damit beschäftigt, die Natur dieser Nebenreaktionen aufzuklären.

Die Genauigkeit der Bestimmung und der Meßbereich werden erhöht, wenn man die Reinigung der Sulfanilamid-Transacetylase noch weiterführt. Nach Versuchen von M. Bühler[65]) kann das wie folgt geschehen:

20 g frische Taubenleber werden unter Eiskühlung mit 40 ccm m/50-$Na_4P_2O_7$-Lösung homogenisiert, das Homogenat 5 Minuten lang unter ständigem Rühren in einem auf 49° erhitzten Wasserbad gehalten, dann im Eisbad abgekühlt und zentrifugiert. Der dabei erhaltene Bodensatz wird an der Zentrifuge zuerst mit 20 ccm und dann noch mit 7 ccm der Pyrophosphat-lösg. gründlich gewaschen. Bei Zugabe des gleichen Volumens Aceton zu den vereinigten Extrakten, was langsam und unter ständigem Rühren bei 0° geschehen muß, fällt eine Fraktion aus, die nach 5 Minuten langem Stehen bei —10° im Kälteraum abzentrifugiert wird. Die überstehende Lösung enthält die Hauptmenge des Ferments. Um die Ausbeute zu erhöhen, extrahieren wir den Bodensatz nacheinander mit 60 ccm und 30 ccm 50-proc. Aceton und vereinigen die dabei erhaltenen Lösungen mit der Mutterlauge der Fällung. Nach Abkühlen auf —10° bis —12° wird das $1^1/_2$-fache Vol. Aceton zugesetzt (Endkonzentration 80%) und nach 10 Minuten langem Stehen bei der tiefen Temperatur die das gesuchte Ferment enthaltende Fällung im Kälteraum abzentrifugiert. Sofort in wenig Wasser aufnehmen und im Vakuum-Exsikkator über KOH-H_2SO_4 aus dem gefrorenen Zustand zur Trockne bringen. Ausbeute 300 mg.

Da dieses Trockenpräparat wenig haltbar ist, wird es sofort weiter verarbeitet. 400 mg Trockenpulver werden mit 5 ccm Wasser verrieben und ergeben nach dem Zentrifugieren 5,2 ccm Lösung I. Beim Einrühren von 0,88 g festem Ammonsulfat (0,2-gesättigt) fällt Eiweiß aus, das nach einstündigem Stehen bei 0° abzentrifugiert und verworfen wird. Aus den dabei erhaltenen 5,0 ccm Lösung II fällen 1,06 g Ammonsulfat (0,5-gesättigt) das wirksame Protein, das nach einstündigem Stehen bei 0° in der hochtourigen Zentrifuge von der Mutterlauge getrennt und in 2,3 ccm doppelt dest. Wasser aufgenommen wird. Man erhält, eventuell nach Zentrifugieren, 3,65 ccm einer klaren, gelbgefärbten Lösung, die ohne weiteres zur Acetyl-CoA-Bestimmung verwendet werden kann und, im gefrorenen Zustand bei —20° aufbewahrt, einige Wochen haltbar ist.

Ausführung der Bestimmung. Der Ansatz, bestehend aus:

0,01—0,125 ccm der auf Acetyl-CoA zu testenden Lösung,
0,05 ccm m/5-Pyrophosphat-Puffer (8,92 g $Na_4P_2O_7 \cdot 10\ H_2O$, mit 8,0 ccm n-HCl und Wasser auf 100 ccm),
0,01 ccm 0,4m-Cystein·HCl,
0,025 ccm m/250-Sulfanilamid-Lösg.,
0,01—0,04 ccm Enzymlösg. (je nach Reinheitsgrad),

und soviel Wasser, um das Volumen auf 0,25 ccm zu bringen, wird in kleinen, mit Gummistopfen verschlossenen Zentrifugengläsern im Wasserbad 1 Stunde lang inkubiert. T = 35°. Nach Zugabe von 1 ccm 5-proc. Trichloressigsäure wird das denaturierte Eiweiß abzentrifugiert und in der überstehenden Lösung freies Sulfanilamid nach Bratton und Marshall[31]) bestimmt. Zu diesem Zweck wird 1 ccm der Lösung zu 9 ccm Wasser gegeben, die sich in einem mit Gummistopfen verschlossenen Reagensglas befinden. Durch 5—10 Minuten langes Einstellen in ein Eisbad abkühlen, dann herausnehmen, mit 1 ccm 0,1-proc. Na-nitrit-lösg., genau 3 Minuten später mit 1 ccm 0,5-proc. Ammonium-sulfaminat-lösg. und nach 2 Minuten mit 1 ccm 0,1-proc. N-(1-Naphthyl)-äthylendiamin·2 HCl-lösg. vermischen. 10—30 Minuten nach Zusatz des Diamins die Intensität der Rotfärbung im Pulfrich-Photometer (Filter S 53) oder im lichtelektrischen Photometer „Eppendorf" (Hg-Linie 546 mμ) messen. Schichtdicke: 2 cm. In Tab. 4 ist das Protokoll einer Bestimmung wiedergegeben, in Fig. 3 das Ergebnis graphisch dargestellt.

Tab. 4

Als Enzym diente 0,01 ccm der über die Ammonsulfat-Fraktionierung gereinigten Transacetylase

Acetyl-CoA-Präparat	—	100 γ	200 γ	400 γ	600 γ
Extinktion	0,403	0,354	0,310	0,238	0,195
γ Sulfanilamid noch vorhanden	17,3	15,2	13,3	10,2	8,4
γ Sulfanilamid acetyliert	—	2,1	4,0	7,1	8,9

Ergebnis: 100 γ des Präparates acetylieren 2,1 γ Sulfanilamid. Das Präparat enthält demnach: $\frac{1000 \cdot 2{,}1 \cdot 43}{100 \cdot 172} = 5{,}2\,\gamma\ CH_3CO/mg.$

b) Vorbehandlung der Hefe und Bereitung des Kochsafts

Je nachdem ob Alkohol oder Zucker als Substrat während der Vorbehandlung der Hefe dient, muß man die Inkubation in geschlossenen Flaschen oder in offenen Filtrierstutzen vornehmen. Da wir hinsichtlich der mit beiden Substraten erzielten Ausbeuten an Acetyl-CoA keine wesentlichen Unterschiede fanden, lassen wir heute im allgemeinen die Hefe zur Anreicherung an CoA und dessen Beladung mit der Acetylgruppe in zuckerhaltiger Lösung atmen. Da wir aber zu Beginn unserer Untersuchung in der Hauptsache mit Alkohol arbeiteten, sei zunächst die dabei eingehaltene Methodik kurz angegeben.

300 g frische Bäckerhefe der Firma in Oberkotzau werden mit Wasser auf ein Vol. von 450 ccm verdünnt und nach Zugabe von 30 ccm 96-proc. Äthylalkohols in einer verschlossenen 3-l-Rollflasche unter reinem O_2 bei 30° maschinell geschüttelt. Wegen der starken Atmung der Hefe muß etwa alle 15 Minuten die in der Flasche befindliche Atmosphäre durch frischen Sauerstoff ersetzt werden. Dauer der Inkubation 45 Minuten.

Bei der Vorbehandlung der Hefe in zuckerhaltiger Lösung erwies es sich für eine gute Ausbeute als wesentlich, daß bei schwach alkalischer Reaktion gearbeitet wurde. Zu diesem Zweck geben wir dem in einem 10-l-Filtrierstutzen befindlichen Ansatz, bestehend aus 750 g frischer Bäckerhefe — mit Wasser auf 2,1 l verdünnt — und 225 g Trauben- oder Rohrzucker, der im Brutraum bei 30° unter kräftigem, mechanischem Rühren mit reinem O_2 aus der Bombe durchströmt wird, von Anfang an 4 g festes $NaHCO_3$ zu. Um ein während des Atmungsprozesses wahrnehmbares Absinken der Reaktion nach der saueren Seite zu kompensieren, werden nach 15 Minuten abermals

6 g und 10 Minuten später noch einmal 3 g $NaHCO_3$ zugefügt. Dauer der Inkubation 45 Minuten.

Nach unseren Erfahrungen verdienen bei der Bereitung des Kochsafts zwei Punkte besondere Beachtung. Erstens muß man dafür sorgen, daß die Hefe bis zuletzt O_2 hat, und zweitens dafür, daß wegen der Gefahr einer hydrolytischen Spaltung von Acetyl-CoA das Erhitzen der Hefesuspension nicht zu lange ausgedehnt wird. Der schwankende Acetyl-CoA-Gehalt unserer Präparate ist zweifellos darauf zurückzuführen, daß die Überwindung dieser beiden Klippen nicht immer in der gleichen Weise gelingt, so daß die bei dieser Methode wohl unvermeidbaren Verluste einmal größer und einmal kleiner sind.

Praktisch gehen wir so vor, daß wir zum Zwecke des Abkochens die Hefesuspension — eventuell in Portionen — zunächst in eine größere Rollflasche überführen und dann unter ständigem Schütteln in 6—8 Portionen in 200 ccm kräftig siedenden Wassers eintragen, im Falle der Vorbehandlung mit Zucker wegen des Bicarbonats unter gleichzeitigem Zusatz von 20 ccm Eisessig. Reaktion darf nicht alkalisch werden! Durch kräftige Heizung wird dafür gesorgt, daß die Temperatur im Kochtopf nicht unter 70—80° fällt und der Inhalt nach Zugabe der letzten Portion der Hefesuspension innerhalb kürzester Zeit zum Kochen kommt. Einmal kurz aufkochen lassen und dann sofort durch Einstellen in ein Eisbad unter ständigem Rühren auf 10° abkühlen. Sofort anschließend werden die Zelltrümmer in der Zentrifuge abgetrennt, wobei man aus 750 g Hefe etwa 1690 ccm eines klaren, gelbgefärbten Kochsafts erhält.

c) Anreicherung von Acetyl-CoA aus Hefekochsaft

Die Anreicherung von Acetyl-CoA läßt sich mittels der Nitroprussid-Reaktion auf einfache Weise kontrollieren. Wir führen die Reaktion in folgender Weise aus:

0,05 ccm der zu prüfenden Lösung wird in einem kleinen Reagensglas (⌀ 0,9 cm) mit 0,01 ccm einer frisch bereiteten 2-proc. Nitroprussid-natrium-lösg. und 0,025 ccm konz. Ammoniak versetzt. Bei Anwesenheit von Acetyl-CoA färbt sich die Mischung im Verlauf einer Minute rot. Um die Reaktion empfindlicher zu gestalten, kann man der Probe vor Zugabe des Ammoniaks noch festes Ammonsulfat zufügen. Unter diesen Bedingungen tritt sichtbare Rötung auf, wenn die zu prüfende Lösung mehr als 2 γ „aktives" CH_3CO/ccm enthält, im Test also mehr als 0,1 γ CH_3CO anwesend sind.

Um auf Disulfide zu prüfen, setzen wir nach dem Ammoniak noch 0,025 ccm einer 2 m-KCN-Lösg. zu. Eine dann auftretende Rotfärbung zeigt die Gegenwart eines Disulfids an, weil solche bekanntlich unter der Wirkung der Blausäure freie Mercaptane liefern:

$$R—S—S—R + HCN \longrightarrow R—SH + R—S—CN$$

Da bei der Prüfung auf Acetyl-CoA mittels der Nitroprussid-Reaktion freie Mercaptane stören, müssen letztere vor Beginn der Isolierung zu den entsprechenden Disulfiden oxydiert werden. Zu diesem Zweck versetzen wir den frischen Hefekochsaft mit soviel 2,5-proc. alkoholischer Jodlösung, bis eine Probe mit Nitroprussid keine Färbung mehr gibt[37]) (ohne Zusatz von Ammonsulfat geprüft!). Für 1690 ccm Kochsaft, entsprechend 750 g Hefe, werden dazu etwa 24,5 ccm der Jodlösung benötigt.

1. Phenolextraktion

In 1690 ccm des oxydierten Kochsafts werden 845 g festes Ammonsulfat gelöst und Acetyl-CoA zusammen mit anderen Nucleotiden durch dreimalige Extraktion mit je 212 ccm verflüssigten Phenols (= $^1/_8$ des Kochsaft-Vol.) im Scheidetrichter ausgezogen. Um dabei Phenol zu sparen, wird der dritte, nur noch wenig Substanz enthaltende Phenolextrakt gleich zur ersten Extraktion des Kochsafts der nächsten Hefeaufarbeitung verwendet.

Die Phenolextrakte von vier Aufarbeitungen (entsprechend 3 kg Hefe) werden vereinigt, mit dem gleichen Vol. Äther versetzt und die Mischung, die ein Vol. von 3,6 l besitzt, im Scheidetrichter zehnmal hintereinander mit je 40 ccm Wasser ausgezogen, bis keine gelbe Farbe mehr in die wäßrige Phase übergeht. Die gesammelten, das gesuchte Nucleotid enthaltenden Extrakte werden mit frischem Äther von gelöstem Phenol befreit und i. V. bei tiefer Temperatur auf 35 ccm eingedampft.

2. Fällung als Bariumsalz

Die eingedampfte Lösung wird nach Abkühlen im Eisbad vorsichtig mit verd. Ammoniak auf p_H 7—7,5 gebracht, wozu etwa 3,0 ccm nötig sind, mit 60 ccm m-Bariumacetat versetzt und 300 ccm (3 Vol.) 96-proc. Alkohol zugegeben. Die viel Bariumsulfat enthaltende Fällung wird abzentrifugiert. Sie kann ohne Wirksamkeitsverlust in der Kühltruhe bei —20° aufbewahrt werden.

Es ist zu bemerken, daß die Hauptmenge des Acetyl-CoA bereits ohne Alkohol-Zusatz fällt. Im Interesse einer höheren Ausbeute ist es aber ratsam, Alkohol zuzugeben.

3. Adsorption an Aktivkohle, Elution und Acetonfällung

Zur Zerlegung wird das Bariumsalz 5- bis 6-mal mit je 10 ccm 2n-H_2SO_4 unter Eiskühlung verrieben und zentrifugiert, bis beim letztenmal kaum noch Farbe in Lösung geht. Aus den vereinigten, intensiv gelbbraun gefärbten Auszügen, die wegen des großen Schwefelsäureüberschusses stark kongosaure Reaktion zeigen, wird die wirksame Substanz an Kohle adsorbiert. Zu diesem Zweck der im Eisbad gekühlten Lösung 2 g Carboraffin C 1,0 (Laboratorium für Adsorptionstechnik, Bad Homburg) zusetzen, 10 Minuten lang mechanisch rühren und dann die Kohle abzentrifugieren. Nachdem man sich davon überzeugt hat, daß in der farblosen überstehenden Lösung weder Acyl-S noch Disulfide geblieben sind, wird die Kohle an der Zentrifuge sulfatfrei gewaschen, wozu etwa 400 ccm Wasser nötig sind, und anschließend das Acetyl-CoA wieder eluiert. Dazu wird die gewaschene Kohle in 10 ccm 10-proc. Pyridin-Wasser aufgeschlämmt, 5 Minuten lang mechanisch gerührt (Eisbad!) und dann zentrifugiert. Die Behandlung mit wäßrigem Pyridin ist etwa viermal zu wiederholen, bis in einer Probe des Eluats die Farbreaktion sowohl auf Acyl-S wie auch auf Disulfide negativ ausfällt. Die vereinigten Eluate werden im Scheidetrichter von der Hauptmenge des Pyridins durch zweimalige Extraktion mit je $^1/_5$ Vol. Chloroform befreit, dann bei tiefer Temperatur i. V. auf 8 ccm eingedampft, eventuell mitgeschleppte Aktivkohle hochtourig abzentrifugiert und mit 40 ccm Aceton versetzt. Nach längerem Aufbewahren — über Nacht — in der Kühltruhe bei —20° wird die jetzt nicht mehr schmierige Fällung abzentrifugiert, zweimal mit frischem Aceton verrieben und dann im Vak.-Exs. über H_2SO_4–KOH oder Silicagel getrocknet. Bei 0° über Silicagel kann das Trockenpulver ohne Wirksamkeitsverlust aufbewahrt werden. Ausbeute 180—250 mg Substanz (aus 3 kg Hefe), deren Acetylgehalt zwischen 1—5,5 γ CH_3CO/mg schwankte.

Über die in den einzelnen Stufen einer solchen Aufarbeitung von 2,25 kg Hefe eingetretenen, leider nicht unbeträchtlichen Verluste an Acetyl-CoA, gibt Tab. 2, S. 10 Auskunft.

III. Die chemische Natur von Acetyl-CoA

Vergleich „acetylierende Komponente" – Acyl-mercaptan

Der Gehalt einer Lösung an „acetylierender Komponente" wurde durch den Verbrauch von Sulfanilamid im enzymatischen Test, der Gehalt an Acyl–S durch Vergleich der von dieser Lösung mit Nitroprussid-natrium unter Standard-Bedingungen gegebenen Färbung mit jener einer 0,224-proc. wäßrigen Lösung von S-Acetyl-β-mercapto-propionsäure-äthylester bestimmt[38]).

Für den Vergleich wurden Lösungen des zerlegten Bariumsalzes (Vol. 95 ccm) und des Kohle-Eluats, nach Abtrennung von Pyridin und Eindampfen (Vol. 35 ccm), die beide im Verlauf einer Aufarbeitung von 2,25 kg Hefe (vgl. Tab. 2, S. 10) anfielen, herangezogen. Außerdem noch zwei Trockenpräparate (Acetonfällungen) aus anderen Aufarbeitungen. Ergebnis des Vergleichs vgl. Fig. 4, S. 12. Die in der Fig. aufgeführten Zahlenwerte beziehen sich bei o und + jeweils auf 0,1 ccm Lösung, bei ▵ und □ dagegen auf 1 mg Trockensubstanz.

Inaktivierung von Acetyl-CoA durch Alkali

10 mg Acetyl-CoA (2,7 γ CH_3CO/mg) wurden in 0,5 ccm Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit 0,075 ccm n-KOH auf p_H 8—9 gebracht (Phenolphthalein rosa!). Nach Verdünnung mit Wasser auf 0,75 ccm wurden 0,125 ccm entnommen und zu 0,005 ccm 2n-HCl + 0,0375 ccm H_2O gegeben. Dem Rest der Lösung (= 0,625 ccm), die sich weiterhin im Eisbad befand, 0,125 ccm n-KOH zugefügt (Endkonzentration = n/6-KOH[74])). Daraus von Zeit zu Zeit Proben zu je 0,15 ccm entnommen und, um die Wirkung des Alkalis abzustoppen, zu 0,0175 ccm 2n-HCl gegeben. Das in den einzelnen Proben noch vorhandene aktive Acetyl enzymatisch bestimmt. Das Ergebnis ist in Fig. 5, S. 12 wiedergegeben, wobei auf der Ordinate der Logarithmus des in den einzelnen Proben vorhandenen aktiven Acetyls aufgetragen wurde. Man erhält eine Gerade, wie es für eine Reaktion 1. Ordnung typisch ist. Aus ihrer Neigung von 0,43/5 Min. folgt für die Reaktionskonstante

$$k = \frac{0{,}43}{5 \cdot \log e} = 0{,}198 \text{ [1/Minuten]},$$

und daraus für die Halbwertszeit: t = 210 [Sekunden].

Inaktivierung von Acetyl-CoA durch Hg^{++}

2 mg Acetyl-CoA, insgesamt 11,2 γ aktives CH_3CO enthaltend, wurden in 0,4 ccm Wasser gelöst und mit 0,03 ccm 10-proc. Hg-acetat-lösg. versetzt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Nach $^3/_4$-stünd. Stehen bei Zimmertemperatur wurde alles Quecksilber durch Einleiten von H_2S als Sulfid ausgefällt, das HgS abzentrifugiert und an der Zentrifuge zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Filtrate und Waschwasser wurden gefrier-getrocknet, der Rückstand in 0,1 ccm Wasser aufgenommen und durch Zugabe von festem $NaHCO_3$ neu-

[74]) Unter der Annahme, daß das verwendete Acetyl-CoA-Präparat keine erst im alkalischen Gebiet dissoziierenden Gruppen enthält.

tralisiert. Wie die Prüfung im enzymatischen Test ergab, war kein aktives Acetyl mehr vorhanden.

Wir haben die Spaltung durch Quecksilber dazu benützt, um CoA frei von Acetyl-Verbindung darzustellen. 40 mg Acetyl-CoA (2,5 γ CH_3CO/mg) wurden in 1 ccm Wasser gelöst, durch Zugabe von 0,5 ccm 10-proc. Hg-acetat-lösg. ein Quecksilbersalz gefällt und dieses an der Zentrifuge einmal mit 0,5-proc. Hg-acetat-lösg. gewaschen. Der Niederschlag wurde in 2 ccm Wasser verteilt, mittels H_2S zerlegt, das ausgeschiedene HgS abzentrifugiert und zweimal mit je 1 ccm Wasser gewaschen. Filtrat und Waschwasser, aus dem gefrorenen Zustand eingedampft, lieferten 26 mg Substanz mit 100 CoA-Einheiten/mg. Es diente uns für den folgenden Inaktivierungsversuch.

Inaktivierung von CoA durch Jodacetat

26 mg des vorstehend beschriebenen CoA-Präparates wurden in 2 ccm Wasser gelöst und unter mechanischem Rühren (Eisbad) mittels 2-proc. Na-amalgam in die SH-Form übergeführt. N_2-Atmosphäre! Durch gelegentliche Zugabe von Eisessig wurde dafür gesorgt, daß die Reaktion nicht alkalisch wurde. 0,2 ccm der reduzierten Lösg. zu 0,006 ccm m-K-jodacetat gegeben, mit etwas festem $NaHCO_3$ auf p_H = 7,0 gebracht und 2 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Parallel dazu eine Probe der reduzierten Lösg. ebenfalls mit Na-bicarbonat neutralisiert und bei Zimmertemperatur aufbewahrt, diesmal aber ohne Jodacetat. Mit Nitroprussid geprüft, gab dann die Probe ohne Jodacetat eine kräftige, momentan auftretende Rotfärbung (freies SH), jene mit Jodacetat aber blieb farblos. Wie die anschließende Bestimmung im Kaplan-Lipmann-Test ergab, enthielt die mit Jodacetat behandelte Probe weniger als 5% der CoA-Aktivität der Kontrollprobe ohne Jodacetat.

Derselbe Versuch wurde anschließend mit 100 mg eines Acetyl-CoA-Präparates wiederholt, das 1,0 γ CH_3CO/mg enthielt. Es wurde nach Lösung in 4 ccm H_2O der Reduktion mit Na-amalgam unterworfen. Je 0,2 ccm der reduzierten Lösung mit 0,006 ccm m-K-jodacetat (I), bzw. 0,006 ccm H_2O (II) in Gegenwart von $NaHCO_3$ inkubiert. I zeigte danach noch deutlich die verzögerte Nitroprussid-Reaktion auf S-Acyl, während bei II diese Reaktion durch freie SH-Gruppen verdeckt war.

Die mit beiden Lösungen im verkleinerten Kaplan-Lipmann-Test (vgl. S. 24) gefundene Acetylierung von Sulfanilamid ist in Tab. 5 wiedergegeben.

Tab. 5

ccm Lösung I bzw. II, 1:20 verdünnt, zugegeben	γ Sulfanilamid acetyliert	
	Lösg. II (ohne Jodacetat)	Lösg. I (mit Jodacetat)
0,01	5,9	3,4
0,02	9,5	7,4
0,04	11,0	9,75
0,08	12,75	12,0

Quantitative Bestimmung von Acyl-mercaptanen mittels der Nitroprussid-Reaktion

Von *Feodor Lynen*

Mit 2 Figuren im Text

(Eingelaufen am 26. Juli 1951)

Die Identifizierung der „aktivierten Essigsäure" mit dem der Klasse der Acyl-mercaptane angehörenden Acetyl-CoA[1]) hat dem Interesse an dieser Körperklasse neuen Auftrieb verliehen und den Wunsch nach einer empfindlichen Bestimmungsmethode wachgerufen. Wie wir im Zusammenhang mit unserer Untersuchung über Acetyl-CoA fanden, läßt sich die für Acyl-mercaptane charakteristische „verzögerte" Nitroprussid-Reaktion in dieser Weise verwenden.

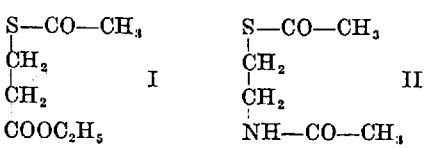
Versetzt man eine Mischung aus Acyl-mercaptan und Nitroprussidnatrium mit Alkali, so tritt zunächst Hydrolyse der Thioester-Bindung unter Freisetzung einer SH-Gruppe ein, welche sich dann mit dem Komplexsalz unter Bildung einer intensiven, allerdings nicht beständigen Rotviolett-Färbung weiter umsetzt.

Für quantitative Messungen wird diese Reaktion aber erst brauchbar, wenn man durch Zugabe von Ammonsulfat die Beständigkeit der Färbung und damit die Empfindlichkeit der Methode steigert.

An Reagentien werden benötigt:

1. 2-proc. wäßrige Lösung von kristallisiertem Nitroprussid-natrium ($Na_2[Fe(CN)_5NO] \cdot 2\,H_2O$), die frisch bereitet und im Eisbad aufbewahrt wird
2. bei Zimmertemperatur gesättigte Lösung von Ammonsulfat in Wasser
3. konz. Ammoniak (D = 0,91).

Als Modellsubstanzen kamen S-Acetyl-β-mercapto-propionsäure-äthylester (I)[2]) und Diacetyl-thio-äthanolamin (II)[3]) in Anwendung, und zwar in 0,2- bzw. 1-proc. wäßriger Lösung. Da sie neutral reagieren, können diese Lösungen einige Zeit im Kühlschrank aufbewahrt werden, ohne dabei merkliche Hydrolyse zu erfahren.



I

II

[1]) F. Lynen, E. Reichert und L. Rueff, A. 574, 1 (1951).

[2]) Ich danke Herrn Privatdozent Dr. H. Behringer für die Überlassung größerer Mengen dieser Substanz.

[3]) Ich danke Herrn Prof. Th. Wieland, Universität Mainz, und Fräulein G. Vogelmann für Überlassung von kristallisierten Präparaten (Schmp. 23°) dieser Verbindung.

Versuchsausführung

In rechteckige, mit Deckglas verschlossene Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke werden

0,01—0,1 ccm der wäßrigen Acyl-mercaptanlösg.,
0,9—0,99 ccm Wasser, um das Volumen auf 1 ccm zu bringen,
2 ccm Ammonsulfatlösung und
0,3 ccm Nitroprussid-natrium

gegeben und durchgemischt. Setzt man jetzt dieser Mischung, nachdem ihre Extinktion im Vergleich zu reinem Wasser gemessen wurde 0,3 ccm Ammoniak zu und beobachtet dann die Lichtabsorption bei der Hg-Linie 546 mμ, z. B. in dem für diesen Zweck vorzüglich geeigneten, direkt anzeigenden lichtelektrischen Photometer „Eppendorf“[4]), dann nimmt man, wie in Fig. 1 zu sehen ist, in den ersten Minuten einen raschen Anstieg der Extinktion bis zu einem Maximum wahr, dem sich dann ein langsamer Abfall anschließt. Der ansteigende Ast der Kurve ist auf die diefarbgebende SH-Gruppe liefernde Hydrolyse der Acyl-S-Bindung zurückzuführen, der Abfall auf die Unbeständigkeit der Nitroprussid-Färbung, auch in Gegenwart von Ammonsulfat. Wegen der Abhängigkeit der Hydrolysengeschwindigkeit von der Temperatur ist es nicht weiter verwunderlich, daß der Anstieg der Extinktionskurve ein steilerer ist und das Maximum früher erreicht wird, wenn die Reaktionsmischung bei Zugabe des Ammoniaks eine Temperatur von 35° hatte (Kurve II), als wenn der Ausgangspunkt bei nur 10° lag (Kurve I).

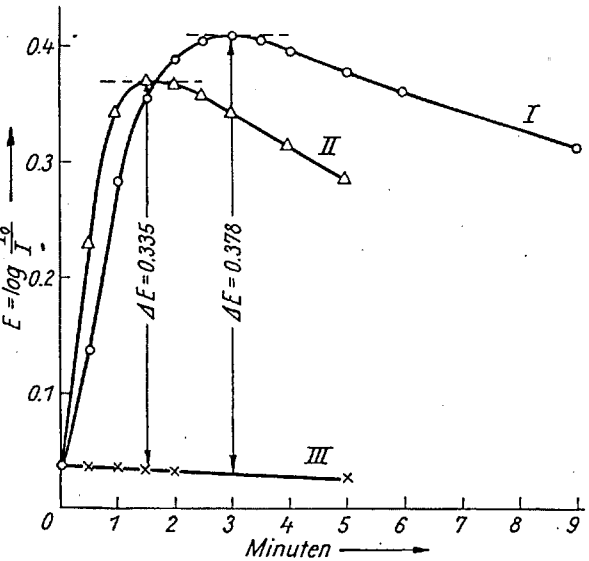


Fig. 1. Kinetik der Farbstoffbildung in Abhängigkeit von der Temperatur

I, II: 50,5 γ Diacetyl-thio-äthanolamin, entsprechend 10 γ Acyl-S bzw. 13,5 γ CH_3CO in 1 ccm H_2O; III: 1 ccm H_2O. Übrige Zusätze vgl. Text. Der Reaktionsansatz wurde vor Zugabe des NH_3 bei I auf 10°, bei II auf 35° gebracht, während III bei Raumtemperatur (24°) blieb.

Da die Messungen ohne Thermostat ausgeführt wurden, betrug der Temperaturunterschied nur zu Beginn der Messung 15°. Er glich sich während der Beobachtungszeit im Photometer durch Wärmeaustausch mit der Umgebung aus und war am Ende der Messung auf 6° zurückgegangen (29° bzw. 23°).

Ein Parallelansatz ohne Acyl-mercaptan (Kurve III) ließ nur einen langsamen, kaum nennenswerten Extinktionsabfall erkennen. Die uns interessierende, charakteristische Größe ist die Differenz

[4]) Elektromedizinische Werkstätten G.m.b.H., Hamburg.

ΔE zwischen dem Extinktions-Maximum E_{Max} und der Ausgangs-Extinktion E_0. Sie ist zwar, wie Fig. 1 erkennen läßt, in gewissem Umfang temperaturabhängig — bei tiefer Temperatur nimmt sie einen größeren Wert an als bei hoher — aber für den besonderen Fall, daß die Temperaturbedingungen innerhalb einer Versuchsreihe konstant gehalten werden, nur abhängig von dem vorhandenen Acyl-mercaptan und über einen weiten Bereich seiner Menge direkt proportional (Fig. 2).

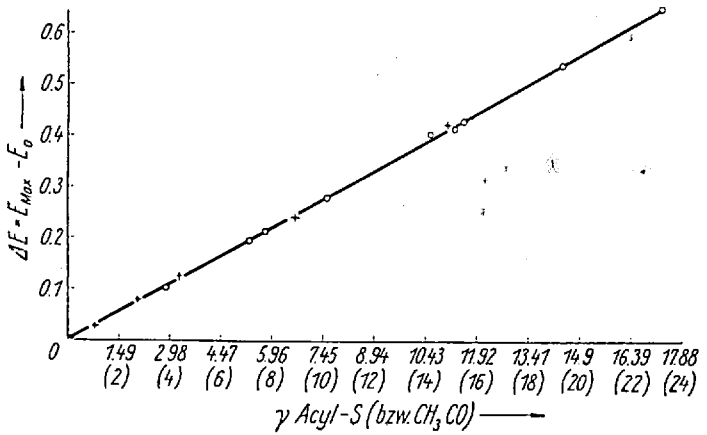


Fig. 2. Proportionalität zwischen Farbe und Acyl-mercaptan-Gehalt
+ S-Acetyl-β-mercapto-propionsäure-äthylester (I),
○ Diacetyl-thio-äthanolamin (II)

Um auf einfache Weise die für quantitative Messungen erforderliche Temperaturkonstanz innerhalb einer Versuchsreihe zu erzielen, werden die Ansätze aus Lösungen zusammengestellt, welche bereits Raumtemperatur angenommen haben.

Wie Fig. 2 weiterhin erkennen läßt, besteht kein Unterschied, ob die Versuche mit Lösungen von S-Acetyl-β-mercapto-propionsäure-äthylester (+) oder mit Diacetyl-thio-äthanolamin (○) ausgeführt wurden. Somit bietet sich die Möglichkeit, ganz allgemein den Gehalt einer Lösung an Acyl-S durch Vergleich des von ihr bei der Umsetzung mit Nitroprussid-natrium unter bestimmten Bedingungen gegebenen Färbung mit jener einer Standard-Lösung, deren Gehalt an I oder II festgelegt ist, zu ermitteln. Wie man aus der Figur ersehen kann, lassen sich auf diese Weise noch 0,75 γ Acyl-S recht genau bestimmen, was 1 γ an S gebundenem Acetyl (CH_3CO) entspricht. Eine Empfindlichkeit übrigens, die sich durch Verwendung besonderer Küvetten ohne Schwierigkeiten noch weiter treiben ließe.

Es ist allerdings zu erwähnen, daß die alkalische Hydrolyse von I und II mit größenordnungsmäßig gleicher Geschwindigkeit erfolgt[5]), so daß schon aus diesem Grunde gleichartiges Verhalten bei der Farbreaktion zu erwarten war. Wie sich in dieser Hinsicht ein wesentlicher Unterschied in der Spaltungsgeschwindigkeit — bedingt durch veränderte Mercaptan- bzw. Acylkomponente — auswirkt, muß noch geprüft werden.

Wir haben diese Methode des Vergleichs bisher dazu benützt, um in unseren aus Hefe isolierten Präparaten von Acetyl-CoA den Gehalt an Acyl-S zu ermitteln[1]). Dies war ohne weiteres möglich, weil nach unseren Versuchen der an Schwefel gebundene Acetylrest in diesem Thio-äthanolamin-Derivat komplizierter Struktur sich dem hydrolysierenden Zugriff von Alkali gegenüber nicht wesentlich anders verhält als in dem einfach gebauten Grundkörper II.

In diesem Fall war eine quantitative Bestimmung der S-Acetylgruppe auch deshalb durchführbar, weil im Gang der Aufarbeitung die Farbreaktion störende Stoffe entfernt wurden, welche im rohen Hefeextrakt das Acyl-mercaptan noch begleiten. Hier wären an erster Stelle freie Mercaptane, wie etwa SH-Glutathion oder freies Coenzym A, zu nennen, welche im Gang der Isolierung von Acetyl-CoA durch Oxydation in die entsprechenden Disulfide übergeführt und damit unschädlich gemacht wurden. Von anderen biologisch bedeutsamen Stoffen, die ebenfalls mit Nitroprussid-natrium in alkalischer Lösung eine Färbung geben und deshalb die Bestimmung von Acyl-mercaptanen stören, seien noch Acetessigsäure, Aceton und Kreatinin erwähnt[6]). Da sie sich in ihren chemischen Eigenschaften von Acetyl-CoA wesentlich unterscheiden, dürfte auch für den Fall ihres Vorhandenseins im rohen Hefeextrakt ihre Anwesenheit in unseren über mehrere Stufen gereinigten Präparaten ausgeschlossen sein. Im übrigen erfolgt die Bildung des Farbstoffs bei diesen Stoffen mit anderer Kinetik — bei Acetessigsäure z. B., die von uns eingehender studiert wurde, entwickelt sich die Färbung wesentlich langsamer als bei Acyl-mercaptanen —, so daß sich die Gegenwart solcher Verbindungen im Test sofort zu erkennen gäbe.

Zuletzt sei noch darauf hingewiesen, daß die Farbreaktion selbst verständlich auch von Stoffen gestört wird, die, wie elementares Jod, Jodacetat, As_2O_3 usw., mit freien SH-Gruppen reagieren. In ihrer Gegenwart liegt das bei der Bestimmung erreichte Maximum der Absorption niedriger und erfolgt auch der nach Überschreiten des Maximums eintretende Extinktionsabfall mit größerer Geschwindigkeit, wie man es erwarten muß, wenn die durch das Alkali freigesetzte, farbgebende SH-Gruppe durch eine chemische Reaktion festgelegt wird.

[5]) G. Vogelmann, Diplomarbeit, München 1951.
[6]) Vgl. Beilstein, Hdb. org. Chemie.

Diese Empfindlichkeit der Methode gegenüber Störungen durch Begleitstoffe ist der Grund, warum es mir bisher noch nicht gelang, das Verfahren direkt auf rohen Hefekochsaft und auf Extrakte tierischer Gewebe anzuwenden. Die Bemühungen, dieser Schwierigkeiten Herr zu werden und ein allgemein anwendbares Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Acyl-mercaptanen zu entwickeln, werden jedoch fortgesetzt.

[Für die Gewährung einer Sachbeihilfe danke ich der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft bestens.

Synthese der 3- und der 5-(β-Glucosido)-glucose

Von *Karl Freudenberg* und *Klaus v. Oertzen*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität und dem Forschungsinstitut für die Chemie des Holzes und der Polysaccharide, Heidelberg)

(Eingegangen am 11. Juli 1951)

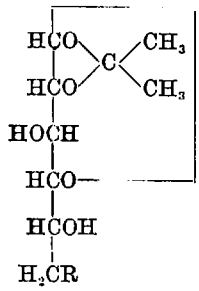
Glucose vermag 5 Disaccharide der β-Reihe mit aldehydischer Gruppe zu bilden. Von diesen wurde die Sophorose oder 2-(β-Glucosido)-glucose von K. Freudenberg und K. Soff[1]) sowie A. M. Gachokidse[2]) synthetisch gewonnen und von J. Rabaté als Bestandteil eines Glucosides der Sophora japonica aufgefunden[3]). Laminari-biose oder 3-(β-Glucosido)-glucose haben L. Zechmeister und G. Tóth als Osazon aus Hefeglucan[4]) und V. C. Barry[5]) sowie J. J. Connell, E. L. Hirst und E. G. V. Percival[6]) aus Laminarin, einem Polysaccharid aus Algen, in freiem Zustand isoliert. Die Synthese fehlte bisher. Cellobiose oder 4-(β-Glucosido)-glucose wurde von A. P. N. Franchimont aus Cellulose gewonnen[7]) und von K. Freudenberg und W. Nagai[8]) sowie W. T. Haskins, R. M. Hann und C. S. Hudson[9]) synthetisch bereitet. 5-(β-Glucosido)-glucose war bisher unbekannt. Gentiobiose oder 6-(β-Glucosido)-glucose wurde von E. Bourquelot und

[1]) Ber. **69**, 1245 (1936).
[2]) Journ. Obschtsch. Chim. **11**, 117 (1941); C. **1942**, I, 1502.
[3]) Bull. [5] **7**, 565 (1940); K. Freudenberg, H. Knauber und F. Cramer, Ber. **84**, 144 (1951).
[4]) Biochem. Z. **270**, 309 (1934).
[5]) Sci. Proc. Roy. Dublin Soc. **22**, 423 (1941).
[6]) Chem. Soc. **1950**, 3494.
[7]) Ber. **12**, 1938 (1879); vgl. K. Freudenberg, Ber. **54**, 767 (1921).
[8]) Ber. **66**, 27 (1933).
[9]) Am. Soc. **64**, 1289 (1942).

H. Hérissey[10]) aus Gentianose und von K. Freudenberg, C. C. Andersen, Y. Go, K. Friedrich und N. K. Richtmyer[11]) aus Amygdalin gewonnen. Die Synthese haben B. Helferich und W. Klein[12]) ausgeführt und D. D. Reynolds und W. L. Evans[13]) variiert.

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese der Laminari-biose mitgeteilt sowie die Reihe dieser Biosen durch die Synthese der 5-(β-Glucosido)-glucose abgeschlossen.

Ältere Versuche haben ergeben, daß Monacetonglucose-6-bromhydrin (I) mit Acetobromglucose am Hydroxyl 5 umgesetzt werden kann[14]). Versuche, das Brom unmittelbar oder auf Umwegen gegen Hydroxyl auszutauschen, haben jedoch zu Derivaten des 5-Glucosido-3,6-glucoseanhydrids geführt[15,16]).



I R = Br
II R = $OCOCH_3$
III R = $OSO_2C_7H_7$ (Tosyl)
IV R = OSO_2CH_3 (Mesyl)

Aus diesem Grunde wurden Versuche mit den entsprechenden Acyl-verbindungen II—IV angestellt. Bei der Umsetzung mit Acetobromglucose und Silberoxyd wurde Jod[17]) und entwässerter Gips[13]) zugesetzt. Die Rohprodukte wurden acetyliert. Die Ausbeute an 5-(β-Glucosido)-glucosederivat V, VI, VII erreichte bei Verwendung von Monaceton-6-mesyl-glucose (IV) durchschnittlich 40% der zu erwartenden Menge, bei II und III nur etwa halb soviel.

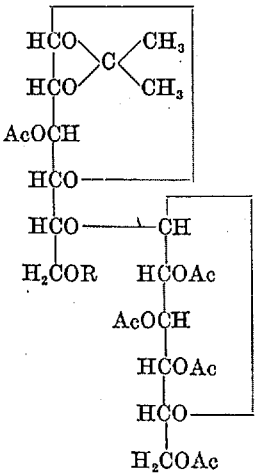
Daneben entsteht aus der Acetylverbindung II in verschwindender Menge, aus den beiden Sulfonsäureestern III und IV mit greifbarer Ausbeute (6%) das entsprechende Derivat VIII, IX, X der 3-(β-Glucosido)-glucose.

Die Sulfonsäureester VI, VII, IX und X werden mit Natriumacetat in Eisessig-Acetanhydrid[18]) in die Acetate V bzw. VIII umgewandelt.

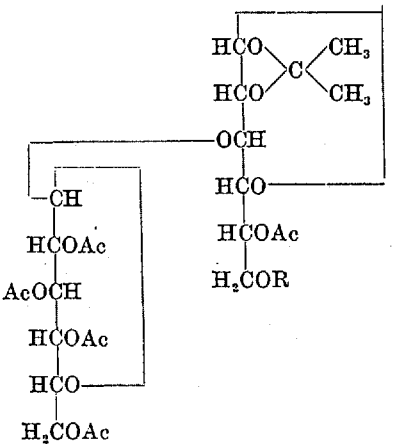
Besonderer Prüfung bedurfte die Frage, ob, wie oben vorausgesetzt, das Hauptprodukt das 5- und das Nebenprodukt das 3-Disaccharid ist.

[10]) Compt. rend. hebd. **132**, 575 (1901).
[11]) Ber. **63**, 1961 (1930).
[12]) A. **450**, 219 (1926).
[13]) Am. Soc. **60**, 2559 (1938).
[14]) K. Freudenberg, H. Toepffer und C. C. Andersen, Ber. **61**, 1750 (1928).
[15]) K. Freudenberg, H. Toepffer und S. H. Zaheer, Ber. **63**, 1966 (1930).
[16]) K. Freudenberg und C. Knoevenagel, Ber. **73**, 441 (1940).
[17]) B. Helferich, E. Bohn u. S. Winkler, Ber. **63**, 989 (1930).
[18]) Vgl. B. Helferich und A. Gnüchtel, Ber. **71**, 712 (1938).

Die bekannte Monaceton-3-acetyl-glucose (XI) nimmt mit 1 Mol Acetylchlorid (nicht mit Acetanhydrid) ein Acetyl an der gewünschten Stelle (6) auf. Das entstandene Diacetat muß die Kon-

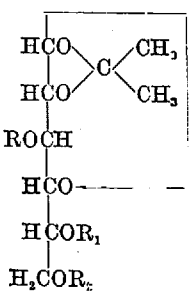


V R = $COCH_3$
VI R = $SO_2C_7H_7$
VII R = SO_2CH_3



VIII R = $COCH_3$
IX R = $SO_2C_7H_7$
X R = SO_2CH_3

stitution der Monaceton-3,6-diacetyl-glucose (XII) haben. Dafür spricht seine Entstehung sowie die Feststellung, daß es ein Benzoat (XIII) bildet, das von den beiden bekannten Isomeren XIV [19]) und XV [20]) verschieden ist. Das Diacetat XII liefert mit Acetobrom-



XI R = $COCH_3$,	R_1 = H,	R_2 = H
XII R = $COCH_3$,	R_1 = H,	R_2 = $COCH_3$
XIII R = $COCH_3$,	R_1 = COC_6H_5,	R_2 = $COCH_3$
XIV R = COC_6H_5,	R_1 = $COCH_3$,	R_2 = $COCH_3$
XV R = $COCH_3$,	R_1 = $COCH_3$,	R_2 = COC_6H_5

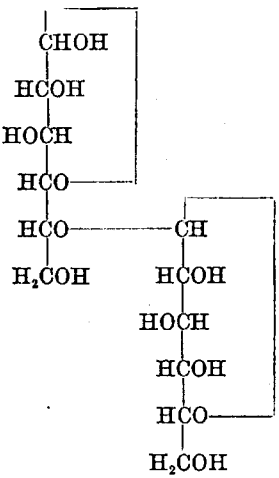
glucose das Monaceton-hexa-acetyl-disaccharid V, dessen Konstitution damit bewiesen ist.

Um die Konstitution des zweiten Disaccharid-Derivates (VIII) zu bestimmen, wurde die Diaceton-glucose herangezogen, die einzig

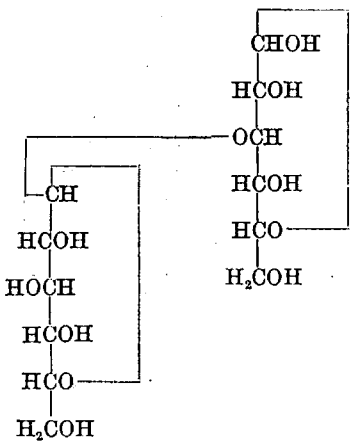
[19]) P. Brigl und H. Grüner, Ber. **66**, 1977 (1933).
[20]) H. Ohle, E. Euler und R. Lichtenstein, Ber. **62**, 2885 (1929).

in 3-Stellung ein freies Hydroxyl besitzt[21]). Auch mit den heutigen Hilfsmitteln gelingt ihre Umsetzung nur mit einer Ausbeute von 4%, und es war nicht möglich, das erwartete Diaceton-tetra-acetyl-disaccharid zu fassen. Erst wenn die labilere Isopropylidengruppe (5,6) abgespalten und durch 2 Acetyle ersetzt ist, wird ein kristallines Produkt erhalten, das mit VIII identisch ist.

Zur Herstellung der freien Disaccharide werden aus V und VIII zunächst die Acetylgruppen entfernt. Aus den entstandenen Monaceton-disacchariden wird die Acetongruppe mit verdünnten Säuren abgespalten. Der Verlauf dieser Reaktion läßt sich polarimetrisch verfolgen.



XVI = 5-(β-Glucosido)-glucose



XVII = 3-(β-Glucosido)-glucose = Laminari-biose

Die 5-(β-Glucosido)-glucose (XVI) ist noch nicht in kristallisiertem Zustande erhalten worden. Sie liefert jedoch ein gut kristallisierendes p-Toluolsulfonyl-hydrazon. Osazone konnten in reinem Zustande nicht erhalten werden. Während die anderen Bioside Pyranosido-pyranosen sind, ist das 5-Disaccharid eine Pyranosido-furanose. Diese Sonderstellung scheint sich auch in der Drehung auszudrücken.

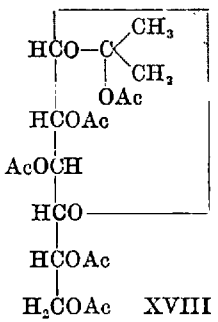
Biose	2	3	4	5	6
$[\alpha]_D^{20}$ in Wasser (Gleichgewicht)	+18°	+20,8	+35,2	−23,8	+9,6

Der Zucker reduziert Fehlingsche Lösung; sein Geschmack ist bitter-süß.

[21]) K. Freudenberg und A. Doser, Ber. 56, 1243 (1923).

Die 3-(β-Glucosido)-glucose kristallisiert leicht. Die Enddrehung des Zuckers und die Drehung des Osazons stimmt mit den Angaben von Connell, Hirst und Percival sowie Zechmeister und Tóth genügend überein; die Zersetzungspunkte liegen um 20—30° höher. Auch dieses Disaccharid bildet mit Toluolsulfonsäurehydrazid, das sich schon früher gut bewährt hat[22]), ein schönes Hydrazon. Das Disaccharid reduziert Fehlingsche Lösung und schmeckt süß.

In diesem Zusammenhang wurde die von H. H. Schlubach, W. Rauchenberger und A. Schultze[23]) sowie von P. Brigl und W. Zerrweck[24]) entdeckte sogenannte Pentacetyl-monaceton-glucose (XVIII) aus Monacetontriacetyl-glucose nach neuem Verfahren hergestellt. In der Monaceton-glucose und ihrem Triacetat sind zwei 5-Ringe miteinander verknüpft, was bei cyclischen Acetalen nach bisherigen Erfahrungen nur in *cis*-Stellung möglich ist. Beim Übergang zu XVIII wird der Ring am Sauerstoff 2 geöffnet[23]).



XVIII

Damit ist die Konfiguration am C-Atom 1 in XVIII bestimmt. XVIII ist ein acetyliertes α-Glucofuranosid. Die molekulare Drehung beträgt +270°. Die zugehörige β-Verbindung dreht +13,5°. Das aus dem höher drehenden 2,3-Diacetyl-äthyl-furanosid-5,6-carbonat[25]) gewonnene rechtsdrehende Äthyl-glucofuranosid ist daher im Einklang mit der bisherigen Auffassung gleichfalls ein α-Furanosid, weil die Glucosidgruppe auf derselben Seite liegt wie der Sauerstoff an der für die d- und l-Zuteilung maßgebenden Gruppe 5. Somit bietet die Verbindung XVIII einen Beitrag zu der noch immer nicht ganz befriedigenden Konfigurationsbestimmung der Glucoside.

Beschreibung der Versuche

Diacetonglucose[26]), Monoacetonglucose[27]), Monoaceton-6-acetylglucose[28]) und Acetobromglucose[29]) wurden nach bekannten Vorschriften hergestellt.

[22]) K. Freudenberg und F. Blümmel, A. **440**, 45 (1924).
[23]) Ber. **66**, 1248 (1933).
[24]) Ber. **66**, 936 (1933).
[25]) W. N. Haworth und C. R. Porter, Chem. Soc. **1929**, 7296; W. N. Haworth, C. R. Porter und A. C. Waine, ebenda **1932**, 2254.
[26]) O. Th. Schmidt und A. Simon, Journ. prakt. Chem. **152**, 190 (1939).
[27]) K. Freudenberg und H. v. Hochstetter, Ber. **61**, 1741 (1928).
[28]) E. Fischer und H. Noth, Ber. **51**, 321, 336 (1918).
[29]) M. Barczai-Martos und F. Korösy, Nature **165**, 369 (1950). Das Rohprodukt wird aus Äther oder einfacher aus Methanol-Wasser (K. Freudenberg, A. Noë und E. Knopf, Ber. **60**, 241 (1927)) umkristallisiert.

1,2-Aceton-6-tosylglucose (III)

Zu dem Verfahren von H. Ohle und E. Dickhäuser[30]) ist zu bemerken, daß die Lösung des Tosylchlorids in Chloroform zweckmäßig unter Eiskühlung zugetropft wird, so daß die Temperatur nicht wesentlich über 0° steigt. Die zunächst orange gefärbte Lösung entfärbt sich beim Stehen bei Zimmertemperatur allmählich; dann ist die Reaktion beendet. Die weitere Aufarbeitung geschieht wie vorgeschrieben. Die Ätherlösung wird aber nur bis auf 30 ccm eingedampft und das Produkt unmittelbar durch Zugabe von Petroläther zur Kristallisation gebracht. So läßt sich die Rohausbeute auf 80% d. Th. steigern. Zur Reinigung wird in der dreifachen Menge Methanol gelöst und sehr langsam mit Wasser ausgefällt. Ausbeute an reinem Produkt 65—70% d. Th.

1,2-Aceton-6-mesylglucose (IV)

Die Lösung von 25 g Monoacetonglucose in 200 ccm trockenem Pyridin befindet sich in einem mit Rührer, Tropftrichter und Calciumchlorid-Rohr versehenen Rundkolben, der von einer gut wirkenden Eis-Kochsalz-Mischung umgeben ist. Man tropft nun unter kräftigem Rühren innerhalb von etwa $1^1/_2$ Stunden die Lösung von 13,0 g Mesylchlorid (1 Mol) in 75 ccm reinem Chloroform zu; die Außentemperatur soll dabei — 15° nicht überschreiten. Nach Beendigung des Eintropfens läßt man — unter ständigem Rühren — die Kältemischung allmählich auftauen; nach einigen Stunden hat sie Zimmertemperatur angenommen und die zunächst orange gefärbte Lösung ist hell geworden. Sie wird über Nacht sich selbst überlassen und entfärbt sich dabei vollends. Bei einer Wasserbadtemperatur von 40—45° verdampft man i. V. das Chloroform und den größten Teil des Pyridins, versetzt den Rückstand unter Kühlung bis zur schwach sauren Reaktion mit verd. Schwefelsäure und schüttelt ihn zehnmal mit je 100 ccm Essigester aus. Die vereinigten Extrakte werden schnell mit 50 ccm Eiswasser gewaschen und mit möglichst wenig gesättigter kalter $KHCO_3$-Lösung entsäuert.

Die mit Na_2SO_4 getrocknete Lösung hinterläßt beim Eindampfen i. V. einen Sirup. Eine Probe, in sehr wenig Aceton gelöst, liefert auf Zugabe von etwa 10 Vol. Benzol beim Anreiben Impfkristalle, mit deren Hilfe die Hauptmenge kristallisiert. Rohausbeute etwa 30 g = 89% d. Th.

Zur Reinigung wird in 60 ccm warmem Essigester gelöst und nach Erkalten bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther versetzt. Nach Animpfen erhält man einen festen Kristallbrei. Das abgesaugte Produkt wird nochmals in der gleichen Weise umkristallisiert und ist dann rein. Ausbeute 20 g = 60% d. Th. Feine farblose Nadeln, Schmp. 99°.

Das Produkt ist leicht löslich in Wasser (etwa 35%), Aceton, Alkohol und Essigester; wenig löslich in Äther, Chloroform, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff; unlöslich in Petroläther.

$C_{10}H_{18}O_8S$ (298,28) Ber. C 40,27 H 6,07 S 10,75
Gef. » 40,52 » 6,19 » 10,68

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0{,}784 \cdot 5}{0{,}3922 \cdot 1} = -10{,}0° \text{ (Methanol)}$$

1,2-Aceton-3,5-diacetyl-6-mesylglucose

1 g der vorstehenden Mesylverbindung wird in 3 ccm Pyridin mit 2 ccm Acetanhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert. Nach 24 Stunden kristallisiert

[30]) Ber. 58, 2593, 2602 (1925).

auf Wasserzusatz das Diacetat aus. Umkristallisation aus Methanol ergibt 1,2 g = 95% d. Th. Derbe, farblose Nadeln, Schmp. 143°.

$C_{14}H_{22}O_{10}S$ (382,36) Ber. C 43,97 H 5,80 S 8,38
» » 44,13 » 5,82 » 8,22

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0{,}162 \cdot 5}{0{,}2263 \cdot 1} = +3{,}6^\circ \text{ (Chloroform)}$$

1,2-Aceton-3,6-diacetylglucose (XII)

Zu der auf mindestens —15° gekühlten Lösung von 38 g 1,2-Aceton-3-acetylglucose[31]) in 120 ccm trockenem Pyridin werden 11,4 g (1 Mol) Acetylchlorid, mit 90 ccm reinem Chloroform verdünnt, unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß innerhalb 90 Minuten zugetropft. Nachdem das Gemisch unter weiterem Rühren langsam Raumtemperatur angenommen hat, überläßt man es bis zum anderen Morgen sich selbst, engt es dann bei einer Badtemperatur bis zu 45° i. V. ein und nimmt den dünnen Sirup in 200 ccm Essigester auf. Dieser Lösung entzieht man das Pyridin mit verd. Schwefelsäure, schüttelt die wäßrige Schicht noch zweimal mit je 50 ccm Essigester aus, wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser und $KHCO_3$-Lösung und trocknet sie mit Na_2SO_4. Nach Verdampfen des Lösungsmittels an der Wasserstrahlpumpe bleibt ein gelber Sirup zurück, der beim Anreiben bald durchkristallisiert. Rohausbeute 40 g = 90% d. Th. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus 20 ccm Isobutanol: 25,5 g = 62%. Die Mutterlauge ergibt mit 90 ccm Petroläther eine zweite Fraktion; aus Isobutanol umkristallisiert: 3,5 g. Die Gesamtausbeute an reinem Produkt beträgt 29 g = 66% d. Th. Durchsichtige farblose Polyeder, Schmp. 96°. Leicht löslich in Methanol, Essigester, Aceton, Chloroform; mäßig in Wasser; schwerlöslich in Tetrachlorkohlenstoff; unlöslich in Petroläther.

$C_{13}H_{20}O_8$ (304,29) Ber. C 51,31 H 6,63 Acetyl 28,39
Gef. » 51,15 » 6,64 » 29,00

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0{,}207 \cdot 5}{0{,}0963 \cdot 1} = +10{,}7^\circ \text{ (Chloroform)}$$

1,2-Aceton-3,6-diacetyl-5-benzoylglucose (XIII)

2 g der vorstehenden Diacetylverbindung werden in 4 ccm Pyridin gelöst und unter Kühlung mit 0,9 g (1 Mol; keinen Überschuß verwenden) Benzoylchlorid versetzt. Nach 20-stündigem Stehen bei 37° wird das farblose Gemisch mit Eis zersetzt und das sich abscheidende Öl in Essigester aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung hinterbleibt ein Sirup, der in 2 ccm warmem Isobutanol gelöst und nach dem Erkalten allmählich mit 25 ccm Petroläther versetzt wird. Beim Anreiben scheidet sich das Benzoat aus; später werden weitere 5 ccm Petroläther zugegeben, nach einigen Stunden saugt man ab. 1,8 g = 67%, Schmp. 91—94°. Nach Umkristallisation aus Methanol: 1,1 g = 41% d. Th. Durchsichtige farblose Polyeder ähnlich XII, Schmp. 94°, Mischschmp. mit XII etwa 72°.

$C_{20}H_{21}O_9$ (408,39) Ber. C 58,82 H 5,92
Gef. » 58,94 » 5,83

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0{,}898 \cdot 5}{0{,}3066 \cdot 1} = +14{,}6^\circ \text{ (Chloroform)}$$

[31]) K. Josephson, A. 472, 217 (1929).

Zum Vergleich werden die Daten für die isomeren Verbindungen angeführt:

XIV Schmp. 78°, $[\alpha]_D^{20} = -26{,}7°$

XV » 108°, » $= +7{,}1°$

1,2-Aceton-3-acetyl-5,6-dimesylglucose

Die Lösung von 1 g Monoaceton-3-acetylglucose[31]) in 5 ccm Pyridin wird mit 1,5 ccm Mesylchlorid versetzt. Die kräftige Wärmetönung wird durch Wasserkühlung abgefangen und die Mischung bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Am nächsten Morgen ist sie dunkelbraun und erstarrt. Sie wird mit Wasser zersetzt, die Kristallmasse zerdrückt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man löst sie in Aceton, filtriert von dunklen Flocken ab und entfärbt das dunkelgelbe Filtrat mit Kohle. Mit Wasser fallen Nadeln aus: 1,2g = 75% d. Th. Nach Umkristallisation aus 40 ccm Methanol ist die Substanz rein. Farblose Nadeln, Schmp. 171°, bei 178° Zers. Löslich in Aceton und Essigester, mäßig löslich in Chloroform, wenig in Äther.

$C_{13}H_{22}O_{11}S_2$ (418,43) Ber. C 37,31 H 5,30 S 15,32
Gef. » 37,25 » 5,23 » 15,24

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0{,}508 \cdot 2}{0{,}0462 \cdot 1} = -22{,}0° \text{ (Aceton)}$$

Die Umsetzung mit Acetobromglucose (vgl.[13]))

Das Reaktionsgefäß ist ein Rundkolben, der Rührer, Tropftrichter und $CaCl_2$-Rohr trägt und mit schwarzem Papier umwickelt ist. In ihm werden Reaktionskomponente, Silberoxyd und Gips in Chloroform gelöst bzw. aufgeschlämmt und zur Trocknung eine Stunde gerührt. Dann wird Jod zugefügt und die in Chloroform gelöste Acetobromglucose in $1^1/_2$ bis 2 Stunden zugetropft. Die Menge der Acetobromglucose ist der Reaktionskomponente äquivalent. Man rührt weiter, bis die Reaktion beendet ist, saugt von Gips und Silberverbindungen ab und wäscht mit Chloroform nach.

Ist noch gelöstes Jod vorhanden, so entfernt man es durch Ausschütteln mit verd. Thiosulfatlösung. Andernfalls schüttelt man nur mit Wasser.

Die getrocknete Lösung wird i. V. zum Sirup eingedampft, dessen Weiterverarbeitung bei den einzelnen Versuchen beschrieben ist.

Das Ende der Reaktion erkennt man daran, daß keine Acetobromglucose mehr vorhanden ist: Eine filtrierte Probe von etwa 1 ccm wird falls nötig durch Schütteln mit Quecksilber von Jod befreit und vorsichtig zum Sirup eingedampft. Diesen kocht man eine Minute mit 1—2 ccm Wasser, um glucosidisches Brom abzuhydrolysieren. Klare Auflösung tritt dabei nur dann ein, wenn die Kupplungskomponente wasserlöslich und erst wenig Disaccharidderivat gebildet ist. Nach Abkühlen und Filtrieren versetzt man mit einem Tropfen konz. HNO_3 und $AgNO_3$-Lösung. War noch Acetobromglucose zugegen, so fällt AgBr aus; sonst ist die Reaktion beendet.

Für ihre Dauer läßt sich keine genaue Angabe machen, sie schwankt zwischen einer und zwanzig Stunden, vom Ende des Eintropfens an gerechnet; auch noch längere Dauer wurde beobachtet.

Das käufliche Chloroform wird gereinigt durch Schütteln mit konz. H_2SO_4, bis diese farblos bleibt, Waschen mit Wasser, verd. Sodalösung und nochmals mit Wasser. Dann wird es einige Stunden mit $CaCl_2$ geschüttelt, 24 Stunden über

frisch geglühter Pottasche stehengelassen und in einer braunen Flasche über dem gleichen Trockenmittel aufbewahrt.

Das Silberoxyd wurde nach B. Helferich und W. Klein[12]) hergestellt.

Gips: Gefällter, trockener Gips wird 2 Stunden auf 240° erhitzt.

5-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-3,6-diacetylglucose (V) *aus 1,2-Aceton-3,6-diacetylglucose* (XII)

Eingesetzt werden:

16 g XII in 50 ccm Chloroform,
50 g Gips, 13 g Ag_2O, 2,7 g Jod.
21,6 g Acetobromglucose in 90 ccm Chloroform.

Weiterverarbeitung des Sirups: Er wird in 50 ccm Methanol gelöst und allmählich mit Wasser versetzt, wobei man jeweils nur eine leichte Trübung hervorruft und wartet, bis die Lösung über den abgeschiedenen Kristallen wieder klar ist. Bleibt die Trübung stundenlang bestehen, so saugt man ab und wäscht mit wenig Methanol nach.

Das Rohprodukt (Nadeln) wird aus 35 ccm Methanol umkristallisiert: 3,5 g = 10,5% d. Th.

Feine Nadeln oder dicke, mehrseitige, bisweilen rechteckige Prismen, Schmp. 173°. Die beiden Kristallformen lassen sich ineinander überführen: Beim schnellen Abkühlen und Anreiben entstehen Nadeln, bei langsamer Kristallisation Prismen. Je reiner das Produkt ist, desto größer ist seine Neigung, die Prismen auszubilden. Der Schmp. beider Formen ist der gleiche.

Leicht löslich in Chloroform, Essigester, Aceton; löslich in heißem Methanol und heißem Tetrachlorkohlenstoff; unslöslich in Wasser und Petroläther.

$C_{27}H_{38}O_{17}$ (634,57) Ber. C 51,10 H 6,03 Acetyl 40,70
Gef. » 50,97 » 6,15 » 40,48

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-1{,}008 \cdot 5}{0{,}1752 \cdot 1} = -28{,}8°\text{(Chloroform)}$$

3-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-5,6-diacetylglucose (VIII) *aus Diaceton-glucose*

Eingesetzt werden:

13,4 g Diacetonglucose in 50 ccm Chloroform,
50 g Gips, 12,5 g Ag_2O, 2,5 g Jod.
21,2 g Acetobromglucose in 80 ccm Chloroform.

Das Reaktionsgemisch wird hier nicht mit Wasser ausgeschüttelt, etwa noch gelöstes Jod wird mit Quecksilber entfernt. Weiterverarbeitung des Sirups: Er wird in 45 ccm Eisessig auf der Schüttelmaschine gelöst, mit 11 ccm Wasser versetzt und 2—3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen, um dann i. V. möglichst weitgehend eingeengt zu werden. Der dicke Kristallbrei besteht im wesentlichen aus Monoacetonglucose. Zur Vervollständigung ihrer Abscheidung fügt man 150 ccm Essigester zu und bewahrt über Nacht im Eisschrank auf. Nach Absaugen und Waschen mit Essigester bleiben 4,8 g Monoacetonglucose zurück; das entspricht 5,7 g oder 42% nicht umgesetzter Diaceton-glucose.

Die Essigester-Lösung wird an der Pumpe zum Sirup eingedampft und dieser mit 20 ccm Pyridin und 20 ccm Acetanhydrid acetyliert. Nach Aufarbeitung mit Chloroform als Lösungsmittel erhält man einen braunen Sirup und aus diesem durch Anreiben mit 30 ccm Methanol und spätere vorsichtige Wasserzugabe 1,3 g = 4% d. Th. des Disaccharidderivates, das mit Methanol gewaschen wird.

Es wird durch Lösen in 6 ccm siedendem Chloroform und Versetzen mit 20 ccm siedendem Methanol gereinigt. Beim langsamen Abkühlen kristallisieren stark lichtbrechende, farblose, quadratische Täfelchen, Schmp. 201°. Leicht

löslich in Chloroform, mäßig in Essigester, wenig in heißem Methanol, unlöslich in kaltem Methanol, Wasser und Petroläther.

$C_{27}H_{38}O_{17}$ (634,57) Ber. C 51,10 H 6,03 Acetyl 40,70
Gef. » 51,19 » 6,11 » 40,79

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-2{,}004 \cdot 5}{0.3337 \cdot 1} = -31{,}4^\circ \text{ (Chloroform)}$$

3-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-5,6-diacetylglucose (VIII)
und
5-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-3,6-diacetylglucose (V)
aus 1,2-Aceton-6-acetylglucose (II)

Eingesetzt werden:

10 g II in 125 ccm Chloroform (nur teilweise Lösung),
50 g Gips, 9 g Ag_2O, 2 g Jod.
15,7 g Acetobromglucose in 125 ccm Chloroform.

Weiterverarbeitung des Sirups: Er wird mit 20 ccm Pyridin und 15 ccm Acetanhydrid acetyliert. Am nächsten Tag wird die hellbraune Lösung bei 45° i. V. eingeengt und unter Eiskühlung mit verd. Schwefelsäure bis zur eben sauren Reaktion versetzt; dabei scheiden sich Kristalle ab. Das Ganze wird gründlich mit 300 ccm Chloroform durchgeschüttelt, bis die Kristalle verschwunden sind, die Chloroformschicht mit Wasser und Bicarbonat gewaschen und mit Natriumsulfat unter Zusatz von Kohle getrocknet.

Beim Eindampfen i. V. bleibt eine gelbe Kristallmasse zurück. Sie wird in wenig warmem Eisessig gelöst. Nach dem Erkalten gibt man reichlich Wasser zu: Jetzt ist das Produkt farblos. Man kristallisiert es aus 100 ccm Methanol um: dabei kommen nur die quadratischen Plättchen des 3-(β-Glucosido-)-glucose-Derivates heraus. Ausbeute 0,4 g = 1,6 % d. Th. Schmp. 201°. Der Mischschmp. mit dem vorstehenden Präparat zeigt keine Depression.

Die Mutterlauge wird i. V. bis auf 30—40 ccm eingedampft und ergibt so 3,6 g = 15% d. Th. an noch nicht reinem Isomeren; es schmilzt nach mehrfacher Umkristallisation aus Methanol bei 171°. Der Mischschmp. mit dem aus XII gewonnenen Disaccharidderivat ist ebenfalls 171°.

3-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-5-acetyl-6-tosylglucose (IX)
und
5-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-3-acetyl-6-tosylglucose (VI)
aus 1,2-Aceton-6-tosylglucose (III)

Eingesetzt werden:

23,5 g III in 200 ccm Chloroform (zunächst bildet sich eine Lösung, nach wenigen Minuten ein Kristallbrei von III mit Kristallchloroform), 60 g Gips, 15,6 g Ag_2O, 3,1 g Jod. 25,8 g Acetobromglucose in 100 ccm Chloroform.

Weiterverarbeitung des Sirups: Er wird mit 35 ccm Pyridin und 30 ccm Acetanhydrid acetyliert. Am nächsten Tag engt man die braune Lösung bei 45° i. V. ein und versetzt unter Eiskühlung bis zur eben sauren Reaktion mit verd. H_2SO_4; dabei scheidet sich meist nur ein Öl ab. Es wird in 170 ccm Essigester aufgenommen, wie üblich gewaschen und unter Zusatz von Kohle getrocknet. Man fügt dann im Laufe einiger Stunden 90—100 ccm Petroläther zu und saugt 12 Stunden später ab: 12,6 g = 27% d. Th. an manchmal noch schwach gefärbtem Rohprodukt, Umkristallisation aus 40 ccm Methanol liefert zwei Fraktionen:

1. Fraktion: 9,8 g = 21%, farblose, feine Nadeln, Schmp. nach kurzem Sintern 147°, bei 155° Zers. Diese Fraktion ist ebenso wie das Rohprodukt ein Gemisch der beiden Isomeren IX und VI, wie die Umesterung ergibt (s. u.).

2. Fraktion: 1,7 g = 3,5% d. Th., gleichfalls farblose, feine Nadeln, Schmp. nach nochmaliger Umkristallisation scharf 155°, Zers. bei 205°. Diese Fraktion ist die reine Verbindung VI.

Leicht löslich in Chloroform und Essigester, wenig in Äther und Tetrachlorkohlenstoff; unlöslich in Wasser und Petroläther.

$C_{32}H_{42}O_{18}S$ (746,72) Ber. C 51,47 H 5,67 S 4,29
Gef. » 51,62 » 5,72 » 3,94

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-1{,}045 \cdot 5}{0{,}4045 \cdot 1} = -12{,}9^\circ \text{ (Chloroform)}$$

Das Gemisch (VI und IX) hat dieselbe Zusammensetzung und dreht in Chloroform — 16,3°.

3-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-5-acetyl-6-mesylglucose (X) *und* *5-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-3-acetyl-6-mesylglucose* (VII) *aus 1,2-Aceton-6-mesylglucose* (IV)

Eingesetzt werden:
22,0 g IV in 220 ccm Chloroform, in dem sich die Substanz nur teilweise löst, 72 g Gips, 18,4 g Ag_2O, 3,6 g Jod. 30,3 g Acetobromglucose in 110 ccm Chloroform.

Der Sirup wird mit 35 ccm Pyridin und 30 ccm Acetanhydrid acetyliert. Dabei färbt sich die Lösung gelbbraun, und es scheidet sich eine dicke Kruste gelber grober Kristalle ab. Am nächsten Tag wird, wie beim vorigen Präparat beschrieben, aufgearbeitet: Auf Zusatz der Säure schreitet die Kristallisation fort; als Lösungsmittel wird Chloroform verwendet. Nach dessen Verdampfen bleibt eine gelbliche Kristallmasse zurück, die auf dem Wasserbad in 160 ccm Aceton gelöst wird. Zusatz von 400 ccm Methanol bewirkt die Abscheidung des Reaktionsproduktes, die schließlich im Eisschrank vervollständigt wird. Rohausbeute 19,8 g = 40% d. Th. Zur Reinigung wird in 100 ccm warmem Eisessig gelöst und mit 400 ccm Wasser wieder ausgefällt. Schließlich wird abgesaugt und ohne Trocknung aus 1350 ccm Methanol umkristallisiert. Sehr langsames Abkühlen begünstigt die Entstehung gut ausgebildeter Kristalle. Ausbeute 18,8 g = 38% d. Th. Mehrere cm-lange, schmale, farblose Prismen, Schmp. 207° unter späterer Zers. Die Umesterung zeigt, daß VII vorliegt.

Leicht löslich in Chloroform, mäßig löslich in Essigester und heißem Methanol, schwer löslich in Äther, Tetrachlorkohlenstoff und kaltem Methanol, unlöslich in Wasser und Petroläther.

$C_{26}H_{38}O_{18}S$ (670,60) Ber. C 46,56 H 5,71 S 4,78
Gef. » 46,66 » 5,87 » 4,60

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0{,}932 \cdot 10}{0{,}3413 \cdot 1} = -27{,}3^\circ \text{ (Chloroform)}$$

Aus der Mutterlauge des Rohprodukts erhält man das Isomere X: Man dampft sie i. V. zunächst auf die Hälfte ein und filtriert von wenig nachgefallenem VII ab. Das Filtrat engt man weiter, bis auf etwa 40 ccm, ein und saugt nach einigen Stunden ab: 3,2 g = 6,5% gelber feiner Nadeln. Die Entfärbung geschieht wieder durch Lösen in wenig warmem Eisessig und Ausfällen mit Wasser; dann wird aus 30 ccm Methanol umkristallisiert: 2,0 g = 4% d. Th.

$C_{26}H_{38}O_{18}S$ (670,60) Ber. C 46,56 H 5,71 S 4,78
Gef. » 46,54 » 5,75 » 4,60

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-2{,}328 \cdot 5}{0{,}3314 \cdot 1} = -35{,}1^\circ \text{ (Chloroform)}$$

3-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-5,6-diacetylglucose (VIII) *und* *5-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-3,6-diacetylglucose* (V) *aus* IX *und* VI

14 g des umkristallisierten Isomerengemisches IX und VI werden in 34 ccm Eisessig + 170 ccm Acetanhydrid gelöst und mit 12,6 g entwässertem Natriumacetat versetzt. Beim Erhitzen löst sich auch dieses. Nach 5-stündigem Kochen am Rückfluß unter Feuchtigkeitsausschluß wird bei 80—90 mm Hg (Bad etwa 90°; so läßt sich vorzeitige Kristallisation verhindern) bis fast zur Trockne eingedampft. Auf Zusatz von 350 ccm Wasser gehen die Salze in Lösung und es scheidet sich ein Öl ab, das bald erstarrt. Die Masse wird mit Wasser gewaschen und in 200 ccm Chloroform aufgenommen. Bicarbonatlösung entzieht die letzte Säure; dann trocknet und entfärbt man durch Schütteln mit Na_2SO_4 und Kohle. Der beim Einengen i. V. zurückbleibende Sirup wird in 350 ccm heißem Methanol gelöst; dann läßt man 12 Stunden stehen, saugt ab, wäscht mit Methanol und erhält so 2,8 g = 23,5% VIII. Reinigung durch Lösen in 6 ccm heißem Chloroform und Versetzen mit 40 ccm heißem Methanol: 2,0 g, Schmp. 201°. Das Produkt ist identisch mit dem aus Diacetonglucose und Aceto-bromglucose gewonnenen.

Die Mutterlauge des Rohproduktes wird eingedampft und die Kristallmasse mit 100 ccm Methanol bis zur Lösung aufgekocht. Im Eisschrank kristallisieren 7,4 g = 62% V aus. Erst nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol ist das Produkt rein (Schmp. 171°).

1 g reines VI (Schmp. 155°) ergibt 720 mg = 85% V. Schmp. 172°.

3-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-5,6-diacetylglucose (VIII) *aus* *3-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-5-acetyl-6-mesylglucose* (X)

1 g X wird im Gemisch von 3 ccm Eisessig und 14 ccm Acetanhydrid gelöst (das Isomere VII löst sich darin nicht, s. u.), 1 g entwässertes Natriumacetat zugegeben und das Ganze 5 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler gekocht. Nach $^1/_2$ Stunde scheidet sich Natriummesylat ab. Nach Eindampfen bei 80 mm wird der Rückstand mit 50 ccm Wasser versetzt; die Salze gehen in Lösung und das zunächst abgeschiedene Öl verwandelt sich in eine bröckelige grauweiße Masse, die zerkleinert, nach einiger Zeit abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in 15 ccm Chloroform aufgenommen wird. Dieser Lösung entzieht man die letzte Säure mit Bicarbonat. Nach Trocknen und Eindampfen i. V. bleibt ein kristallisiertes Produkt zurück, das in 6 ccm Chloroform heiß gelöst wird. Nach Zugabe von 30 ccm siedendem Methanol läßt man langsam abkühlen und erhält 0,9 g = 85% d. Th. VIII vom Schmp. 201°.

5-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-3,6-diacetylglucose (V) *aus* *5-(β-Tetraacetylglucosido)-1,2-aceton-3-acetyl-6-mesylglucose* (VII)

4,5 g VII, die gleiche Menge entwässertes Natriumacetat, 12 ccm Eisessig und 60 ccm Acetanhydrid werden am Rückflußkühler unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Bald tritt Lösung ein, und nach 2—3 Stunden scheidet sich Natriummesylat aus. Man kocht insgesamt 6 Stunden, dampft ein, versetzt mit Wasser und saugt ab, wie bei den Tosyl-Verbindungen beschrieben. Fällt das Rohprodukt nur sehr wenig gefärbt an, so kann man es unmittelbar umkristallisieren; die Ausbeute kann dabei bis auf 4,0 g = 95% d. Th. steigen. Sonst

nimmt man in Essigester (50 ccm) auf, wäscht mit Bicarbonat und kristallisiert die durch Ei dampfen i. V. gewonnene Substanz aus 35 ccm Methanol um. 3,6 g = 85% d. Th., Schmp. 172°.

3-(β-Glucosido)-1,2-acetonglucose aus ihrem Hexaacetat VIII

7 g VIII werden in 28 ccm abs. Methanol aufgeschlämmt und mit 6 ccm $n/_{10}$-abs.-methanolischer $NaOCH_3$-Lösung unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Es tritt rasch Lösung ein. Nach 15 Min. muß die Flüssigkeit noch alkalisch sein, eine Probe darf mit Wasser keine Ausfällung mehr geben. Mit einem Tropfen Eisessig wird neutralisiert und i. V. zu einer amorphen, glasigen Masse eingedampft, die nicht zur Kristallisation zu bringen ist.

Zur Bestimmung der Drehung kann man in Wasser lösen, die Lösung über Säulen mit Amberlite IRA 400 und IR 120 laufen lassen und die so salzfrei gemachte Flüssigkeit i. V.. zuletzt über P_2O_5, eindampfen.

Das glasige, harte Produkt zeigt

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-1{,}370 \cdot 5}{0{,}284 \cdot 1} = -24{,}2^\circ \text{ (Wasser)}$$

Soll die Entacetonierung folgen, so entsalzt man nur, wenn diese Reaktion polarimetrisch verfolgt werden soll, andernfalls stört die geringe Menge Natriumacetat nicht.

5-(β-Glucosido)-1,2-acetonglucose aus ihrem Hexaacetat V wird genau so hergestellt. Auch für die Entsalzung gilt das gleiche.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0{,}428 \cdot 20}{1{,}3011 \cdot 1} = -6{,}6^\circ \text{ (Wasser)}$$

5-(β-Glucosido)-glucose (XVI) *aus ihrer Monoacetonverbindung*

a) mit 0,5n-H_2SO_4 bei 20°

1,390 g des entsalzten Glases werden bei 20° mit 0,5n-H_2SO_4 zu 20 ccm gelöst. Die Drehung wird im 2-dm-Rohr verfolgt. Die Anfangsdrehung (extrapoliert) beträgt $\alpha = -1{,}02^\circ$, nach etwa 4 Tagen ist α bei $-2{,}98^\circ$ konstant. Das ergibt für die spez. Drehung von XVI unter Berücksichtigung der Molekulargewichte einen vorläufigen Wert von

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-2{,}98 \cdot 20 \cdot 382{,}4}{1{,}390 \cdot 2 \cdot 342{,}3} = -23{,}9^\circ \text{ (0,5n-}H_2SO_4\text{)}$$

Die mittlere Geschwindigkeitskonstante der Reaktion $= \bar{k} = 7{,}3 \cdot 10^{-4}$ (min^{-1}).

b) mit 0,1n-H_2SO_4 bei 68°.

Das Drehrohr besitzt einen Mantel, der von Wasser konstanter Temperatur durchströmt wird. Ist das Rohr damit vorgeheizt, wird durch seinen Mittelstutzen die wie vorstehend bereitete saure Lösung eingefüllt und der Stutzen mit einem in die Flüssigkeit eintauchenden Thermometer verschlossen, so daß man die Temperatur genau ablesen kann. Festlegung des Reaktionsbeginns: Die nur kurzdauernde Säureeinwirkung bei Zimmertemperatur bis zum Einfüllen in das heiße Rohr kann vernachlässigt werden, da während dieser Zeit die Reaktionsgeschwindigkeit um zwei Größenordnungen geringer ist als später in der Hitze, wie sich aus den Konstanten ergibt (s. unten). Im Rohr selbst kann die Acetonabspaltung und damit die Drehungsänderung nicht überall gleichzeitig einsetzen, da es eine gewisse Zeit dauert, bis der gesamte Inhalt gleichmäßig die Heizwassertemperatur angenommen hat. Die während dessen entstehenden Schlieren erschweren auch zunächst die Ablesung. — Immerhin scheint es angängig, den durchschnittlichen Reaktionsbeginn (t = 0) eine Minute nach

Einfüllung anzusetzen; die zugehörige Anfangsdrehung ergibt sich dann durch Extrapolation.

1,3011 g des entsalzten Glases werden mit Wasser zu 10 ccm gelöst und davon 2,5 ccm mit 0,2n-H_2SO_4 auf 5 ccm gebracht. Im geheizten 1-dm-Rohr wird die Drehung verfolgt. Nach einer Stunde ist sie konstant und beträgt —1,06°. Das ergibt

$$[\alpha]_D^{68} = \frac{-1{,}06 \cdot 20 \cdot 382{,}4}{1{,}3011 \cdot 1 \cdot 342{,}3} = -18{,}2° \text{ (0,1n-}H_2SO_4\text{)}$$

Nach Abkühlen wird das Rohr mehrere Stunden bei 20° belassen und dann die Drehung erneut gemessen: α_D ist jetzt auf —1,38° gesunken, d.h.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-1{,}38 \cdot 20 \cdot 382{,}4}{1{,}3011 \cdot 1 \cdot 342{,}3} = -23{,}7° \text{ (0,1n-}H_2SO_4\text{)}$$

Beim Wiedererwärmen auf 68° stellt sich wieder $\alpha_D = -1{,}06°$ ein. Die extrapolierte Anfangsdrehung ist $\alpha = -0{,}19°$. Die mittlere Konstante $\bar{k}$ beträgt $5{,}8 \cdot 10^{-2}$ (min^{-1}).

Zur präparativen Darstellung des freien Zuckers dampft man den aus 5 g V erhaltenen Acetonzucker nur zum Sirup ein, der noch Natriumacetat enthalten kann und nicht trocken zu sein braucht. Seine Lösung in 30 ccm 0,1n-Salz- oder Schwefelsäure erhitzt man 2 Stunden auf 70°. Zur Neutralisation und Entsalzung läßt man die abgekühlte Lösung über Amberlite IRA 400 und dann über IR 120 laufen, behandelt in der gleichen Weise nochmals mit den beiden Ionenaustauschern und dampft i.V. zum Glas ein. Dieses ist nach Trocknen über P_2O_5 zunächst pulverisierbar, zerläuft aber an der Luft bald. Bisher gelang es nicht, daraus den kristallisierten Zucker zu gewinnen.

Vor dem Eindampfen wird die Drehung der Lösung bestimmt und ein angemessenes Volumen in ein tariertes Platinschiffchen gebracht, darin eingedunstet und schließlich bei 80° bis zur Gewichtskonstanz über P_2O_5 getrocknet. So erhält man die Einwaage; es errechnet sich als endgültige spez. Drehung

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-1{,}249 \cdot 3}{0{,}1572 \cdot 1} = -23{,}8° \text{ (Wasser)}$$

Die gleiche spez. Drehung resultiert bei dem aus dem Tosylhydrazon (s. unten) freigelegten Zucker.

5-(β-Glucosido)-glucose-tosylhydrazon

1,2 g glasige 5-(β-Glucosido)-glucose werden in 2,5 ccm Wasser gelöst, 7,5 ccm Alkohol und dann 0,65 g (1 Mol) Tosylhydrazin zugefügt. Auf dem Wasserbad löst sich dieses schnell auf, und nach $^3/_4$-stündigem Erhitzen stellt man das Gemisch in den Eisschrank. Nach 1—2 Tagen, schneller beim Animpfen, beginnt die Abscheidung einer weißen Substanz. Nach weiteren 2 Tagen wird abgesaugt, zur Entfernung etwa nicht umgesetzten Tosylhydrazins mit Methanol verrieben, wieder abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Rohausbeute 0,9 g = 50% d. Th. Umkristallisation aus 6 ccm Wasser: 0,6 g = 33%. Jetzt ist das Hydrazon rein.

Büschel feiner, farbloser Nadeln, Schmp. 193—194° unter Zersetzung. Kalt löslich in Pyridin-Wasser-Gemisch, heiß in Pyridin (aus dem die Verbindung dann nicht mehr herauskommt) und in Wasser. Unlöslich in kaltem und heißem Methanol, Äthanol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Essigester, Äther, Chloroform.

$C_{19}H_{30}O_{12}N_2S$ (510,51) Ber. C 44,70 H 5,92 N 5,49
Gef. » 44,44 » 6,18 » 5,56

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-1{,}032 \cdot 5}{0{,}2394 \cdot 1} = -21{,}6° \text{ (Pyridin-Wasser 4:1)}$$

Zerlegung mit Benzaldehyd

0,5 g Tosylhydrazon werden auf dem Wasserbad in 8 ccm Wasser gelöst und mit 0,1 g (1 Mol) Benzaldehyd versetzt. Sofort scheidet sich das Benzaldehydtosylhydrazon ölig ab, um im Laufe des viertelstündigen Erhitzens zu kristallisieren. Man läßt dann einige Zeit bei Raumtemperatur stehen, saugt ab und wäscht mit Wasser nach. Die Ausbeute an Hydrazon ist die theoretisch zu erwartende.

Die wäßrige Lösung wird zweimal ausgeäthert, nach Entfernung des gelösten Äthers ihre Drehung bestimmt und i. V. zum Glas gedampft, das ebensowenig kristallisieren will wie die aus der Acetonverbindung unmittelbar gewonnene 5-(β-Glucosido)-glucose.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-1{,}010 \cdot 3}{0{,}1266 \cdot 1} = -23{,}9^\circ \text{ (Wasser)}$$

3-(β-Glucosido)-glucose (Laminari-biose) (XVII) *aus ihrer Monoacetonverbindung*

1. Zur polarimetrischen Verfolgung der Reaktion mit 0,2n-H_2SO_4 bei 70°.

0,3991 g des salzfreien Glases werden mit 0,2n-H_2SO_4 zu 5 ccm gelöst und die Drehung im geheizten 1-dm-Rohr verfolgt. Die extrapolierte Anfangsdrehung ist $\alpha = -2{,}00^\circ$. Nach 5 Stunden ist die Drehung konstant und beträgt $+1{,}62^\circ$. $\overline{k} = 2{,}5 \cdot 10^{-2}$ (min^{-1}).

Nach Abkühlen auf 18° mißt man $\alpha_D = +1{,}50^\circ$, d. h. die spez. Drehung des freien Zuckers ist

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{+1{,}50 \cdot 5 \cdot 382{,}4}{0{,}3991 \cdot 1 \cdot 342{,}3} = +21{,}0^\circ \text{ (0,2n-}H_2SO_4\text{)}$$

2. Zur präparativen Darstellung verfährt man genau wie es bei der 5-(β-Glucosido)-glucose beschrieben ist. Es wird aber nicht über P_2O_5 getrocknet, sondern eine Probe des noch zähen Sirups mit etwas Alkohol angerieben und stehen gelassen. Dabei kristallisiert sie in 1—2 Tagen weitgehend strahlenförmig durch. Die Hauptmenge wird in möglichst wenig Wasser gelöst, dann das zehnfache Volumen Eisessig zugesetzt und angeimpft. Im Eisschrank kommt der Zucker bald in schönen Nadeln heraus. Aus 2 g des Monoaceton-hexaacetates (VIII) erhält man 670 mg = 64% d. Th. an Rohprodukt, Schmp. 182—189°. Nach einer weiteren Umkristallisation ist die Laminari-biose rein, 510 mg = 48%. Farblose Nadeln, Schmp. 188—192° unter Gelbfärbung. Connell, Hirst und Percival geben für die aus Alkohol kristallisierende, abwärts rotierende Laminari-biose 160—163° an.

Kristallwasser scheint nicht vorhanden zu sein; beim Trocknen über NaOH im Hochvakuum wird aber ein wenig Wasser festgehalten (1,55% = 0,256 Mol), das erst bei mehrstündigem Trocknen bei 100° über P_2O_5 im Hochvakuum abgegeben wird.

$C_{12}H_{22}O_{11}$ (342,30) Ber. C 42,10 H 6,48
Gef. » 42,26 » 6,40

Mutarotation. 0,0977 g des 1,55% Wasser enthaltenden Zuckers werden zu 2 ccm wäßriger Lösung gelöst; 1-dm-Rohr.

In der letzten Spalte der Tabelle sind die Werte für [α] angegeben, wie sie sich nach $[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha_D \cdot 2 \cdot 100}{0{,}0977 \cdot 98{,}45}$ für den wasserfreien Zucker errechnen.

t (min)	α_D^{20}	$[\alpha]_D^{20}$	$[\alpha]_{D\,wfr}^{20}$
0	+0,36	+ 7,4	+ 7,5 (extr.)
10	+0,46	+ 9,4	+ 9,6
20	+0,56	+11,5	+11,7
35	+0,64	+13,1	+13,3
45	+0,71	+14,5	+14,8
55	+0,76	+15,5	+15,8
70	+0,80	+16,4	+16,7
100	+0,87	+17,8	+18,1
150	+0,95	+19,5	+19,8
180	+0,98	+20,1	+20,4
240	+0,99	+20,3	+20,6
300	+1,00	+20,5	+20,8 konstant

Die aus Wasser/Eisessig kristallisierte 3-(β-Glucosido)-glucose hat also, auf wasserfreies Kohlenhydrat umgerechnet, als

Anfangsdrehung $[\alpha]_D^{20} = +7{,}5°$ (Wasser)

Gleichgewichtsdrehung nach Beendigung der Mutarrotation

$[\alpha]_D^{20} = +20{,}8°$ (Wasser).

Dunstet man die wässrige Lösung des Zuckers in einem Schälchen über P_2O_5 i. V. ein und reibt den sehr zähen Sirup dann auf dem Wasserbad mit siedendem Alkohol an, so erhält man augenblicklich eine pulvrige Substanz, die nach mehrstündigem Stehen in der Kälte abgesaugt wird.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+\,0{,}848 \cdot 2}{0{,}0872 \cdot 1} = +19{,}4° \text{ (Wasser)}$$

Eine Mutarotation ist nicht festzustellen. Die britischen Autoren haben an Laminari-biose, die aus Alkohol kristallisiert war, Abwärtsrotation gefunden (+26° → +21,0°, auf wasserfreie Substanz bezogen).

3-(β-Glucosido)-glucosazon

wurde in Anlehnung an die allgemeine Methode von D. D. Garard und H. C. Sherman[32]) bereitet. Dabei kommen nach dem Abkühlen oft große mehrseitige farblose Tafeln von Acetylphenylhydrazin heraus, von denen abfiltriert wird. Das Filtrat liefert dann auf Zusatz des gleichen Volumens Wasser das Osazon, das in Büscheln feiner gelber Nadeln kristallisiert. Nach Absaugen wird gründlich mit Wasser gewaschen: Schmp. 195—198°. Man löst in wenig warmem Methanol, fügt die 5—10-fache Menge Essigester hinzu, versetzt dann langsam bis zur Trübung mit Petroläther und läßt über Nacht stehen. Das abgeschiedene Osazon wird noch einmal in der gleichen Weise umkristallisiert. Rosetten feiner Nadeln, Schmp. 229°. (Vgl. auch die Ausführungen über die 3-(β-Glucosido)-glucose und ihr Osazon auf S. 41.)

$C_{24}H_{32}O_9N_4$ (520,53) Ber. C 55,38 H 6,20 N 10,76
Gef. » 55,23 » 6,34 » 10,75

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-\,0{,}394 \cdot 2}{0{,}0111 \cdot 1} = -71{,}0° \text{ (Äthanol)}$$

[32]) Am. Soc. 40, 955 (1918).

Die britischen Autoren finden für ihr aus Wasser kristallisiertes Osazon den Schmp. 202° und die Drehung —76,5° (auf wasserfreie Substanz berechnet). L. Zechmeister und G. Thót[4]) geben Schmp. 198° und $[\alpha]_D^{20} = -75{,}3°$ (in Alkohol) an.

3-(β-Glucosido)-glucose-tosylhydrazon

0,42 g XVII werden in 0,6 ccm Wasser gelöst und mit 2 ccm Alkohol und 0,23 g (1 Mol) Tosylhydrazin 45 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 5 Tagen hat weder bei 0° noch bei Raumtemperatur die Kristallisation eingesetzt, beginnt dann aber sehr bald nach Zusatz von soviel Äther, wie ohne Trübung aufgenommen wird. 24 Stunden später wird abgesaugt, mit wenig Methanol verrieben, wieder abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Rohausbeute 0,30 g = 48% d. Th. Verfärbung bei 175°, Schmp. unter Zersetzung 182°. Nach Lösen in warmem Methanol und Ausfällung mit Äther zeigt das Hydrazon den gleichen Schmp. Farblose Nadeln, leicht löslich in Wasser und warmem Methanol im Gegensatz zum 5-(β-Glucosido)-glucose-tosylhydrazon.

$C_{19}H_{30}O_{12}N_2S$ (510,51) Ber. C 44,70 H 5,92 N 5,49
Gef. » 44,54 » 6,07 » 5,59

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0{,}735 \cdot 2}{0{,}0608 \cdot 1} = -24{,}2° \text{ (Wasser)}$$

Monoaceton-pentaacetylglucose (XVIII)

2 g Monoaceton-triacetylglucose[33]) werden in 4 ccm Acetanhydrid gelöst, in Eis gekühlt und mit der ebenfalls gekühlten Mischung von 1,2 ccm 60-proc. Überchlorsäure, 6 ccm Acetanhydrid und 2 ccm Eisessig versetzt. Man läßt 5 Min. bei Zimmertemperatur stehen, verdünnt die rote Lösung mit 20 ccm Chloroform und schüttelt mit 20 ccm Eiswasser durch. Dabei setzt man so viel Bicarbonat-Lösung zu, daß die wäßrige Schicht Kongo-Papier nicht mehr bläut. Sie wird noch einmal mit Chloroform ausgezogen. Die vereinigten hellgelben Chloroform-Extrakte werden nach der Trocknung i. V. eingedampft. Den Sirup verdünnt man mit 5 ccm Methanol und fügt unter Anreiben allmählich etwa 80 ccm Wasser zu. Die so erhaltenen Kristalle werden nach einigem Stehen abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Rohausbeute 1,5 g = 58% d. Th. Reinigung durch mehrfache Umkristallisation aus Methanol. Schmp. 140°; Mischschmp. mit dem Produkt nach H. H. Schlubach[23]) ergibt keine Depression.

Glucose aus XVIII

0,75 g Monoaceton-pentaacetylglucose werden in 4,5 ccm abs. Methanol suspendiert und mit 0,75 ccm 0,1n-abs.-methanolischer $NaOCH_3$-Lösung versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach 10 Min. ist die klare Lösung eingetreten. Man läßt noch 50 Min. stehen, neutralisiert dann mit einem Tropfen Eisessig und dampft i. V. ein. Der Sirup wird mit 0,15 ccm Wasser verdünnt und mit 0,6 ccm Eisessig versetzt. Bei 0° beginnt bald die Kristallisation, die nach 3 Tagen beendet ist. Das Produkt wird abgesaugt und mit Eisessig gewaschen. Rohausbeute 0,2 g = etwa 70% d. Th. Reinigung durch Lösen in wenig Wasser und Zusatz von Eisessig wie vorstehend. Das Produkt ist reine Glucose.

Herrn Dr. A. Götz danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen.

[33]) H. Ohle und K. Spencker, B. 59, 1836, 1845 (1926).

Über bi- und polycyclische Azulene

IX. Mitteil.*):

Versuche zur Darstellung bi- und tricyclischer Azaazulene

Von *Wilhelm Treibs, Hans-Martin Barchet, Günther Bach* und *Werner Kirchhof*

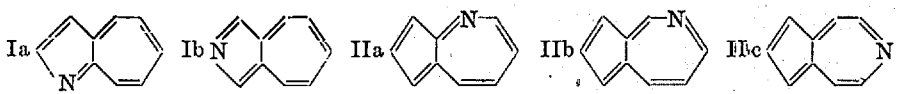
(Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig)

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 14. Juli 1951)

Azaazulene, also bi- und polycyclische Azulensysteme, bei denen eine oder mehrere Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind, wurden bisher noch nicht in der Literatur beschrieben. Falls sich die für aromatische Systeme, bei Substitution einer Methingruppe durch ein Stickstoffatom, abgeleiteten Regeln auch auf die Azulene übertragen lassen, müßte ein solcher Ersatz zwar größere Intensität der Absorptionsbanden im Gefolge haben, ohne jedoch deren Lage stärker zu beeinflussen. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, daß die Azulene im Vergleich mit aromatischen Kohlenwasserstoffen polare, oder zumindest leicht polarisierbare Systeme sind, wie ihre bereitwillige Kupplung mit einfachen Diazoniumsalzen [1]) beweist. Azaazulene könnten auch aus pharmakologischen Gründen interessante Verbindungen sein.

Für das Zustandekommen bicyclischer Azaazulene bestehen grundsätzlich 5 verschiedene Möglichkeiten: 1. Ersatz einer Methingruppe des 5-Rings durch den Azastickstoff (Ia und Ib) und 2. Ersatz einer Methingruppe des 7-Rings durch Azastickstoff (IIa, IIb und IIc):

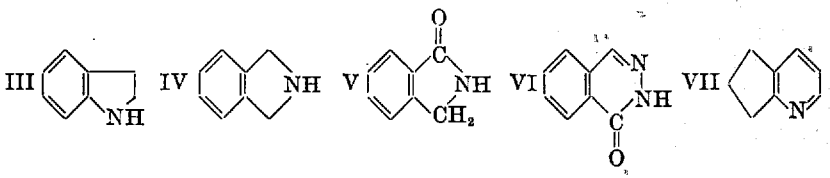


Wir versuchten zunächst bicyclische Azaazulene des ersten Typs aus entsprechenden, leicht zugänglichen Heterocyclen durch Buchner-Synthese darzustellen. Bei der Umsetzung von Diazoessigester mit Indolin (III), bzw. seinem N-Methyl- und Acetylderivat, mit nachfolgender thermischer Behandlung und Dehydrierung wurde kein 1-Azaazulen-carbonsäureester, wohl aber Indolin-essigsäureester erhalten. Als Ausgangsprodukt für das 2-Azaazulen-System (Ib) kam das Iso-indolin (IV) in Frage. Wir

*) VIII. Mitteil.: W. Treibs, B. Ulrici und A. Stein, A. **573**, 93 (1951).

[1]) Pl. A. Plattner, Ang. Chem. **62**, 513 (1950); W. Treibs und W. Ziegenbein, A. **572**, 165 (1951).

stellten aus Phthalimid durch Reduktion nach Adkins Phthalimidin (V) her. Die Umsetzung dieser Verbindung mit Grignard-Reagens gelang nicht. Bei ihrer Reduktion nach Wolff-Kishner entstand statt des erwarteten Iso-indolins (IV) Phthalazon (VI), das sich nach der Abwandlung von S. Gabriel und A. Neumann[2]) in das Iso-indolin (IV) überführen ließ. Dessen N-Acetylderivat wurde bei 140° mit Diazoessigester umgesetzt und auf 200° erhitzt, doch war bisher weder direkt noch nach Dehydrierung 2-Azaazulencarbonsäureester faßbar.



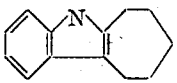
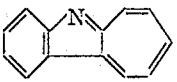
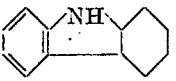
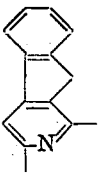
Wir versuchten hierauf, zu Azaazulenen des chemischen Baues IIa, IIb, oder IIc zu gelangen, indem wir nach der Vorschrift von V. Prelog und S. Szpilfogel[3]) ausgehend vom Cyclopentanon-α-carbonsäureäthylester das Cyclopenteno-2,3-pyridin (Pyridan) (VII) gewannen. Bei dessen Reaktion mit Diazoessigester wurde zwar ein grüner Farbstoff erhalten, dessen Farbe aber mit Säure nach Grünblau umschlug, so daß nach den weiter unten beschriebenen Erfahrungen am Azulen-ester aus 4-Azafluoren kein Azulen-ester vorliegen dürfte. Die chemische Natur des farbigen Reaktionsproduktes konnte bisher noch nicht aufgeklärt werden.

Nachdem demnach die Synthesen bicyclischer Azaazulen-ester aus bisher unbekannten Ursachen zu keinen befriedigenden Ergebnissen geführt hatten, versuchten wir tricyclische Azaazulene darzustellen. Wir gingen dabei von der Voraussetzung aus, daß das analog gebaute, von uns zuerst beschriebene 1,2-Benzazulen[4]), bei dem ein kondensierter Benzolring in das Azulen-System einbezogen ist, sowie seine Derivate[5]) sich als außerordentlich beständige, überraschend leicht entstehende und gut kristallisierende Verbindungen erwiesen hatten. Diese Überlegung wurde durch unsere Versuche zur Synthese tricyclischer Azaazulene nur mit Einschränkung bestätigt.

Für die direkte Synthese eines solchen Systems ohne Ringerweiterung stand uns das Heptindol (VIII)[6]) zur Verfügung, das sich leicht aus Suberon und Phenylhydrazin in beliebiger Menge

[2]) B. **26**, 521 (1893).
[3]) Helv. **28**, 1684 (1945).
[4]) B. **81**, 38 (1948); A. **564**, 43 (1949).
[5]) A. **572**, 165 (1951).
[6]) Chem. Soc. **1928**, II, 2583.

gewinnen läßt. Als wir dies „Hexahydro-azaazulen" mit Palladium-Tierkohle oder Selen dehydrierten, zeigte sich zwar im Chromatogramm ein unbeständiger, schwacher blauer Ring, jedoch konnte das 3-Aza-1,2-benzazulen (IX) bisher nicht in nennenswerter Menge herausgearbeitet werden, was wohl eine Folge seiner außerordentlichen Labilität sein dürfte.

VIII  IX  X  XI 

Ebensowenig führten Versuche der Ringerweiterung nach Buchner beim Tetrahydro-carbazol (X) und seinem n-Acetylderivat, sowie beim 1,3-Dimethyl-2-azafluoren[7]) (XI), zum Ziel.

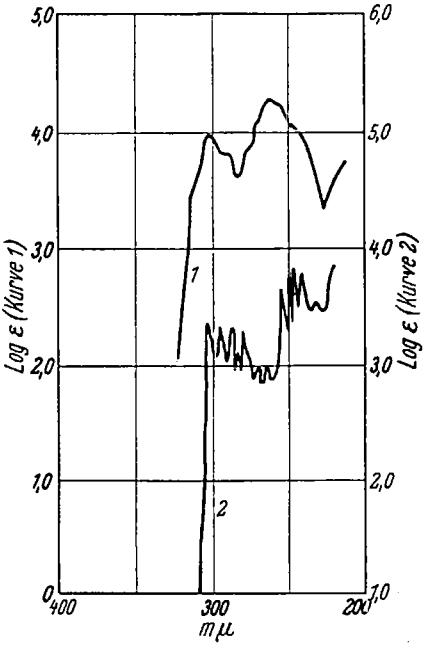


Fig. 1. 1 Fluoren 2 Azafluoren

Die Synthese des ersten tricyclischen Azaazulens gelang durch Ringerweiterung des 4-Azafluorens (XII), das O. Kruber und L. Rappen[8]) aus Steinkohlenteer isoliert hatten. Die Absorptionskurve letzteren interessanten Heterocyclus im UV-Gebiet (Fig. 1, Kurve 2) zeigt erwartungsgemäß einen ähnlichen Verlauf wie die des analog gebauten carbocyclischen Fluorens[9]) (Fig. 1, Kurve 1), nur scheint die Feinstruktur (Schwingungsstruktur) noch ausgeprägter zu sein. Auch ist das Hauptmaximum etwas nach kürzeren Wellenlängen hin verschoben. Bei der Umsetzung des 4-Azafluorens mit Diazoessigester und folgender thermischer Behandlung entstand, wie bereits wiederholt bei der Synthese tricyclischer Azulene festgestellt, spontan, ohne zusätzliche Dehydrierungsmittel ein Azabenzazulen-carbonsäureester (XIV), der sich in Äther erst nach Zusatz einer geringen Alkoholmenge mit tiefviolettroter

[7]) B. **16**, 1607 (1883); **17**, 1612 (1884); **25**, 2786 (1892); Chem. Soc. **1924**, 2365.
[8]) B. **81**, 483 (1948).
[9]) J. D'Ans und E. Lax, Taschenbuch für Chemiker und Physiker, S. 1716 (Berlin, Springer-Verlag 1943).

Farbe löste. Bei der Chromatographierung über Aluminiumoxyd wanderte er äußerst langsam als stahlblauer Ring und ließ sich leicht von den schwächer adsorbierten Beimischungen trennen. Leider machte sich bei der öfter wiederholten Reinigung bereits die außerordentliche Empfindlichkeit des Azaazulens gegen Licht und Luft bemerkbar. Die Lösungen mußten im Dunkeln bei niedriger Temperatur abgedunstet werden. Peroxydhaltiger Äther bewirkte schnelle Zerstörung. Da der Ester trotz wiederholten Chromatographierens nicht kristallisierte, schüttelten wir ihn aus ätherischer Lösung mit 0,01-proc. Salzsäure aus, wobei er als Salz mit brauner Farbe in Lösung ging und bei Sodazusatz in schwarzen Flocken ausfiel, die aber trotz richtiger Verbrennungswerte nicht kristallisiert erhalten werden konnten. Die violettblaue alkoholische Lösung ist etwas beständiger, verfärbt sich aber nach einigen Stunden am hellen Tageslicht und nach einigen Tagen im Dunkeln. Bei Versuchen zur Darstellung von Addukten mit Trinitrobenzol, Pikrin- oder Styphninsäure fand Zerstörung statt. Die Absorptionsspektren mußten sehr schnell aufgenommen werden, da bereits längere Bestrahlung der Belichtungslampen Verfärbung verursachte.

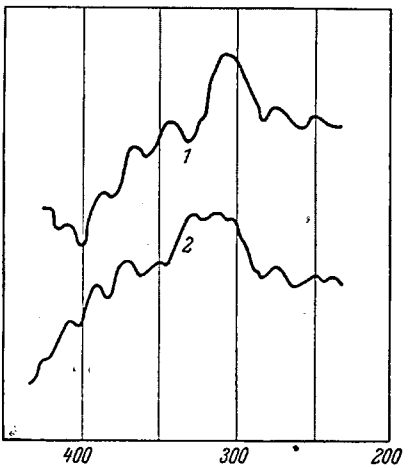


Fig. 2

1 Aza-benzazulen-carbonsäure-äthylester
2 1,2-Benzazulen-6-carbonsäure-äthylester

Bei der Verseifung des auf 200° erhitzten Reaktionsproduktes von 4-Azafluoren mit Diazoessigester durch alkoholische Lauge bei Zimmertemperatur trat gleichzeitig Decarboxylierung ein. Das Azabenzazulen war in Äther nur wenig mit violetter Farbe löslich und wanderte in der Aluminiumoxyd-Säule sehr langsam als intensiv blauer Ring. Aus ätherischer Lösung wurde es durch Petroläther gefällt. Durch Einwirkung von Licht und Luft wird es noch schneller zersetzt als der Ester. Ob das Azaazulen in seinem chemischen Bau dem Ester XIV entspricht, oder ob es aus einem anderen Ester der Buchner-Synthese entstanden ist, steht noch nicht fest.

Durch eine Umsetzung des Esters XIV mit Methyl-magnesiumjodid konnte ein violettes Methoäthylol-azabenzazulen gewonnen werden, das sich aber so schnell zersetzte, daß seine optische Untersuchung bisher noch nicht möglich war. Dasselbe war bei einem Isopropyl-azabenzazulen der Fall, das durch Behandlung des Produktes der Buchner-Synthese des Azafluorens mit Methylmagnesiumjodid ohne vorherige thermische Behandlung und folgende Dehy-

drierung erhalten wurde, trotzdem alle Operationen bei gedämpftem Tageslicht unter Stickstoff ausgeführt wurden. Das Isopropyl-azabenzazulen wanderte im Chromatogramm als violetter Ring, das Eluat war blau.

Das Absorptionsspektrum des Azaazulen-esters XIV (Fig. 2, Kurve 1) im UV-Gebiet entspricht völlig dem des analog gebauten carbocyclischen 1,2-Benzazulen-6-carbonsäure-äthylesters (Fig.. 2, Kurve 2) und zeigt den charakteristischen Kurvenverlauf der Azulene. Jedoch sind die wichtigsten Banden etwas nach kürzeren Längen verlagert. Dagegen fällt das Absorptionsspektrum des Esters im sichtbaren Gebiet (Fig. 3, Kurve 3) völlig aus der Reihe der carbocyclischen Azulene heraus. Zwar liegen die 3 wichtigsten Banden etwa an den gleichen Stellen wie beim 1,2-Benzazulen-6-carbonsäure-ester (Fig. 3, Kurve 2), doch sind die Intensitäten ganz verschieden. Das Absorptionsmaximum ist um 120 mμ nach kürzeren Wellen verschoben. Der Azastickstoff übt also einen stark hypsochromen Einfluß aus. Auch der Vergleich der beiden Kurven des Azabenzazulens (Fig. 3, Kurve 5) und des 1,2-Benz-azulens (Fig. 3, Kurve 4) zeigt diesen aufhellenden Einfluß des Azastickstoffs.

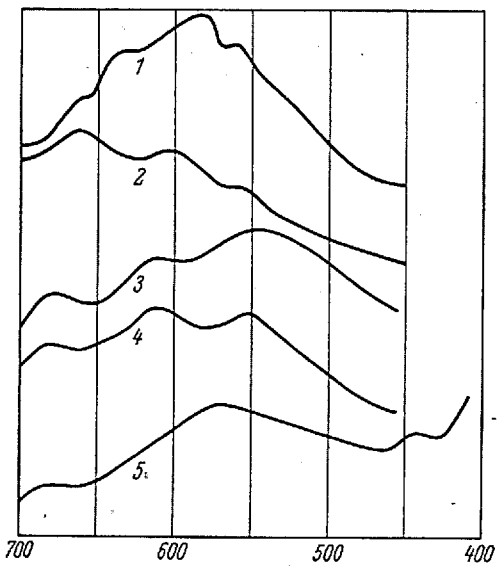
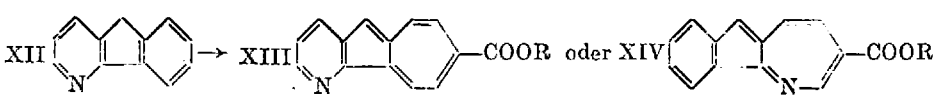


Fig. 3
1 Grundazulen
2 1,2-Benzazulen-6-carbonsäure-äthylester
3 Aza-benzazulen-carbonsäure-äthylester
4 1,2-Benzazulen
5 Aza-benzazulen

Für die Ringerweiterung des 4-Azafluorens nach Buchner bestehen grundsätzlich 2 Möglichkeiten, wobei die genaue Anlagerungsstelle, also die Lage der Estergruppe unbestimmt ist: 1. Erweiterung des carbocyclischen Ringes zu XIII, 2. Erweiterung des heterocyclischen Ringes zu einem Azabenzazulen-carbonsäureester (XIV).



Alle Versuchsergebnisse deuten darauf hin, daß die Ringerweiterung am Heteroring erfolgte. Für einen Azulen-ester, bei dem der Hetero-Sechserring dem Azulen-System ankondensiert ist, ist die große Unbeständigkeit und die starke Verlagerung der maximalen Lichtabsorption im sichtbaren Gebiet unverständlich. Vielmehr wären dann die gleiche Beständigkeit und eine ähnliche Lage der maximalen Absorptionsbande wie beim 1,2-Benzazulen-ester zu erwarten.

Die Versuche über die Synthese von Azaazulenen werden fortgesetzt. Wir sprechen Herrn Dr. Kruber und der Gesellschaft für Teerverwertung in Duisburg-Meiderich für die Überlassung des 4-Azafluorens unseren besonderen Dank aus. Ferner danken wir der Agfa-Filmfabrik in Wolfen für die Anfertigung der Absorptionskurven im sichtbaren Gebiet mittels des Spektraldensographen von Zeiss-Ikon und dem Leuna-Werk für die Aufnahmen der Absorptionsspektren im UV-Gebiet. Die Mikroanalysen wurden von R. Martin in der mikrochemischen Abteilung des Instituts für organische Chemie der Universität Leipzig ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

Isoindolin (IV)

a) Phthalimidin. 50 g Phthalimid wurden mit 15 g Kupferchromit-Katalysator nach H. Adkins in 50 ccm Dioxan bei 230° und 160 Atü 6 Stunden lang hydriert. Die Lösung des Reaktionsproduktes in heißem Wasser, wobei unumgesetztes Phthalimid ungelöst blieb, wurde mit Tierkohle entfärbt und i. V. eingeengt, wobei Phthalimidin vom Schmp. 146° auskristallisierte, das ohne Reinigung weiter verarbeitet wurde.

b) Phthalazon. 6 g Phthalimidin wurden mit 5 g Hydrazinhydrat im Bombenrohr 24 Stunden auf 180—220° erhitzt. Nach Ablassen des gebildeten Ammoniaks wurde nochmals 24 Stunden lang auf die gleiche Temperatur erhitzt. Das vereinigte Reaktionsprodukt von 3 Versuchen wurde nach Abdestillieren des Wassers und Hydrazins i. V. destilliert. Das erstarrte Destillat kristallisierte aus Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 182°.

$C_8H_6ON_2$ (146,1) Ber. C 65,74 H 4,14 N 19,17
Gef. » 65,48 » 4,02 » 19,27

c) Das nach S. Gabriel[2]) aus Phthalazon dargestellte Isoindolin wurde durch 1-stündiges Erhitzen mit der doppelten Menge Essigsäureanhydrid in das N-Acetyl-isoindolin übergeführt, das nach 2-maligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 76,5° schmolz.

Azaazulencarbonsäure-äthylester (XIV)

Zu 5 g 4-Azafluoren wurden bei 130° innerhalb 3 Stunden 3 g Diazoessigester getropft. Das Reaktionsprodukt wurde eine Stunde auf 200° erhitzt. Insgesamt wurden 1200 ccm Stickstoff entwickelt. Aus dem zähfesten, dunkelgrünen Gemisch wurde unverändertes 4-Azafluoren durch Digerieren mit Äther entfernt. Der ungelöste Rückstand löste sich erst dann in Äther, nachdem dieser mit einigen Tropfen Alkohol versetzt worden war. Die Lösung wurde 3-mal über Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei der Azulen-ester äußerst langsam als blauer Ring wanderte und mit Äther, dem eine etwas größere Menge Alkohol zugesetzt war, eluiert wurde. Beim Ausschütteln der violetten Lösung mit Wasser schied sich

der Azulen-ester nach Entfernen des Alkohols aus dem Äther fest ab. Aus der alkoholhaltigen Ätherlösung ging er augenblicklich mit bräunlicher Farbe in sehr verd. Salzsäure und konnte aus dieser Lösung mittels Sodalösung als dunkelblaue feste Masse wieder ausgeschieden werden, die keinen definierten Schmp. zeigte und sich bei höherer Temperatur schnell zersetzte. In Alkohol und Aceton löste sich der Azulen-ester leicht mit violetter Farbe. Die Lösungen sind in der Durchsicht im Lampenlicht rot, im Tageslicht blau.

$C_{16}H_{13}O_2N$ (251,3) Ber. C 76,5 H 5,2 N 5,6
Gef. » 76,96 » 4,92 » 6,03

Aza-benzazulen

Das thermisch behandelte Reaktionsprodukt aus 5 g Azafluoren und 3 g Diazoessigester wurde im Dunkeln 3 Tage lang mit der Lösung von 1,25 g KOH in 100 ccm Methanol stehengelassen, in 300 ccm Wasser gegossen und 10-mal ausgeäthert. Das Azaazulen wurde 3-mal in Ätherlösung, in dem es etwas löslich ist, über Aluminiumoxyd chromatographiert, durch alkoholhaltigen Äther eluiert und durch Petroläther zusatz zur Ätherlösung ausgefällt.

$C_{13}H_9N$ (179,2) Ber. C 87,1 H 5,0 N 7,8
Gef. » 86,59 » 5,38 » 7,36

Über bi- und polycyclische Azulene

X. Mitteil.*):

Über ein tetracyclisches Azulen aus Tetrahydro-fluoranthen

Von *Wilhelm Treibs*

(Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig)

(Mit 2 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 14. Juli 1951)

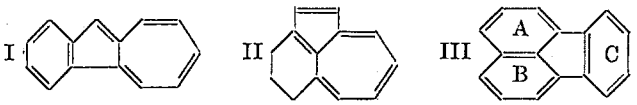
In Mitteilung I und II[1]) beschrieben wir die erstmalige Synthese eines tricyclischen Azulens, des 1,2-Benzazulens (I), aus Fluoren, in Mitteilung VII[2]) die Darstellung einiger Derivate dieses interessanten Azulens und in Mitteilung II[1]) die Gewinnung des tricyclischen 1,8-Trimethylen-azulens (II) aus Tetrahydroacenaphthen. In Fortführung dieser Untersuchungen sahen wir uns 1947 nach Möglichkeiten um, noch stärker kondensierte Azulen-Systeme darzustellen, die, außer auf Grund ihrer optischen, möglicherweise auch durch besondere physiologische — z. B. carzinogene — Eigenschaften interessant sein könnten. Als bequemes Ausgangsmaterial für tetracyclische Azulene kam zunächst das Fluoranthen (III) in Frage, das als Überlagerung des Fluoren- und des Acenaphthen-Systems angesehen werden kann, und in dem zwei Möglichkeiten

*) IX. Mitteil.: W. Treibs, H. M. Barchet, G. Bach und W. Kirchhof, A. **574**, 54 (1951).

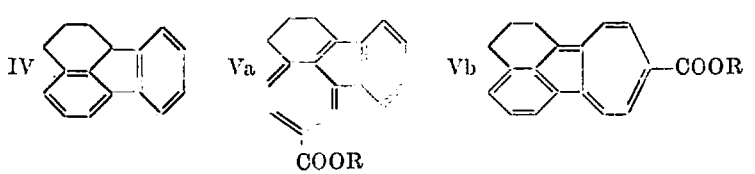
[1]) B. **81**, 38 (1948); A. **564**, 43 (1949).

[2]) A. **572**, 165 (1951).

der Ringerweiterungen mittels Diazoessigesters an den Ringen A und B oder an dem Ring C bestehen:



Ebensowenig wie beim Acenaphthen ist beim Fluoranthen selbst theoretisch die Möglichkeit einer Azulenbildung durch Ringerweiterung nach Buchner gegeben, was durch den Versuch bestätigt wurde. Genau so wie dort, kann auch hier diese Schwierigkeit durch Aufhydrieren eines aromatischen Ringes des tetracyclischen Systems behoben werden. Wir setzten das kristallisierte Tetrahydro-fluoranthen (IV) bei 145° mit Diazoessigester um und erhitzten auf 200°, wobei genau so wie früher bei der gleichen Behandlung des Fluorens, seiner Derivate, des Azafluorens und des Tetrahydro-acenaphthens spontane Dehydrierung zum Azulenester, ohne Zusatz besonderer Dehydrierungsmittel erfolgte. Da der Azulen-ester kein Trinitrobenzolat bildete und nur äußerst langsam durch Phosphorsäure ausgezogen wurde, reicherten wir ihn zunächst durch viermaliges Chromatographieren in Cyclohexanlösung über Aluminiumoxyd an, wobei er viel langsamer als grüner Ring wanderte als die Verunreinigungen. Doch bildete das Eluat immer noch eine grüne Lösung. Erst nachdem wir ihn nunmehr zweimal über das äußerst langsam entstehende Phosphorsäureaddukt gereinigt hatten, zeigte seine Lösung reinblaue Farbe. Trotz richtiger Analysenzahlen konnte er bisher nicht kristallisiert erhalten werden, sondern stellte eine zähfeste grüne Masse dar, die viel unbeständiger gegen Licht und Wärme war als der 1,2-Benzazulen-6-carbonsäureester. Seine Lösung verfärbte sich langsam im Dunkeln, schneller im Lichte. Versuche, durch Erhitzen der freien Säure zum tetracyclischen Azulen selbst zu gelangen, führten trotz vieler Abwandlungen der Bedingungen stets unter völliger Zersetzung zu einer festen blasigen Masse. Für die Ringerweiterung des Tetrahydro-fluoranthens zum Azulen-ester (V) bestehen die zwei Möglichkeiten Va und Vb ohne Berücksichtigung der Lage der Estergruppe.



Da uns also bisher die Decarboxylierung des tetracyclischen Azulenesters bzw. Estergemisches zum entsprechenden Azulen

nicht gelang, setzten wir entsprechend unseren früheren Erfahrungen am Grundazulen-ester und am 1,2-Benzazulen-ester den Azulenester V mit Methylmagnesiumjodid zum entsprechenden Methoäthylol-azulen um. Bei der Einwirkung anderer Grignard-Reagenzien zeigte sich die gleiche merkwürdige Erscheinung wie beim 1,2-Benzazulen-ester. Während beim Zutropfen des Methylmagnesiumjodids die blaue Azulenfarbe bestehen blieb, verschwand sie sofort bei der Umsetzung mit Äthyl- und mit Phenyl-magnesiumhaloid. Das Methoäthylol-azulen wurde durch Chromatographieren über Aluminiumoxyd nochmals gereinigt, wobei es so langsam als hellblauer Ring wanderte, daß es völlig von geringen Anteilen schneller wandernder Verunreinigungen befreit werden konnte. Ebensowenig wie der Ester konnte es kristallisiert erhalten, oder in ein Trinitrobenzolat übergeführt werden. Bei Einwirkung wasserabspaltender Reagenzien blieb es entweder unverändert, oder es trat Verschwinden der Azulenfarbe ein. Die Lösung des Azulens, für das der genaue Ort der Methoäthylolgruppe noch nicht festgelegt ist, ist rotstichiger als die des Esters Va oder Vb.

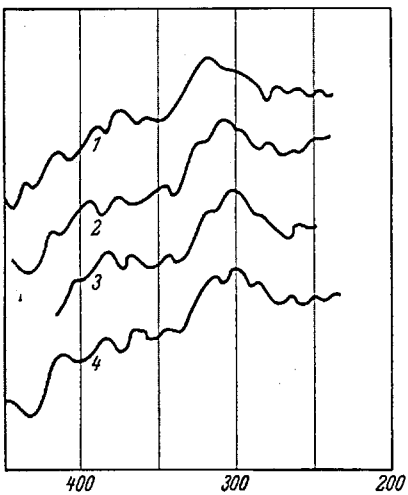


Fig. 1

1 Carbäthoxy-azulen aus Fluoren
2 Carbäthoxy-azulen aus Tetrahydro-fluoranthen
3 Methoäthylol-azulen aus Fluoren
4 Methoäthylol-azulen aus Tetrahydro-fluoranthen

Von besonderem Interesse ist ein Vergleich der Spektren der beiden beschriebenen Azulenderivate aus Tetrahydro-fluoranthen mit den Abkömmlingen des 1,2-Benzazulens und des 1,8-Trimethylen-azulens. Im UV-Spektrum (Fig. 1) zeigen beide Derivate des Fluoranthen-azulens (Kurven 2 und 4) das charakteristische Bandenspektrum der Azulene und große Ähnlichkeit mit den UV-Spektren des 1,2-Benzazulen-carbonsäureesters (Kurve 1) bzw. des Methoäthylol-1,2-benzazulens (Kurve 3). Im sichtbaren Spektrum (Fig. 2) tritt die außerordentliche Ähnlichkeit der Absorptionskurven der Azulen-ester (Kurven 1 und 2) bzw. der Methoäthylolazulene (Kurven 3 und 4) überzeugend hervor. Die Hauptbanden beider Azulene aus Tetrahydro-fluoranthen (Kurven 2 und 4) sind gegenüber den Azulenen aus Fluoren (Kurven 1 und 3) nach längeren Wellen verschoben. Wir geben zusätzlich noch das Spek-

trum des 1,8-Trimethylen-azulens (Kurve 6), dessen Anfertigung mit dem Spektral-Densographen früher noch nicht möglich war, und das charakteristisch von den Absorptionsspektren der übrigen Azulene abweicht.

In Tab. 1 sind die wichtigsten Banden der beschriebenen Azulene nochmals vergleichsweise zusammengestellt, wobei die Hauptmaxima der Absorption jeweils fett gedruckt sind:

Tab. 1

Grundazulen	665	632	**581**	560
1,2-Benzazulen-ester	**663**	608	558	
Azulen-ester aus Tetrahydro-fluoranthen (V)	**676**	628	540	
Methoäthylol-benzazulen	661	**598**	550	
Methoäthylol-azulen aus V	672	**611**	570	492
1,2-Benzazulen	682	**613**	556	
1,8-Trimethylen-azulen	652	622	**587**	

Der angegliederte Trimethylenring der beiden Azulen-Derivate aus Tetrahydro-fluoranthen, der in beiden möglichen Arten der Ringerweiterung (Va und Vb) einem Substituenten an der Besetzungsstelle 3, also an einer ungeraden Substitutionsstelle entspricht, müßte einen bathochromen Einfluß ausüben, falls die optischen Verschiebungsregeln am Grundazulen auch für das Benzazulen-System Geltung besitzen, was mit den Versuchsergebnissen übereinstimmt.

Aus den Absorptionsspektren im sichtbaren Gebiet und im UV-Gebiet gewinnt man den Eindruck, daß die Buchner-Synthese am Tetrahydro-fluoranthen ebenso wie am Fluoren und Tetrahydro-acenaphthen nur, oder weit überwiegend in einer Richtung verläuft.

Für die Aufnahme der Absorptionsspektren sind wir der Agfa-Filmfabrik, insbesondere Herrn Dr. E. Rolle und dem Chemiewerk Leuna, insbesondere Herrn Dr. Bemann, zu Dank verpflichtet. Die Mikroanalysen wurden von Herrn R. Martin in der mikroanalytischen Abteilung des Instituts für organische Chemie der Universität Leipzig ausgeführt.

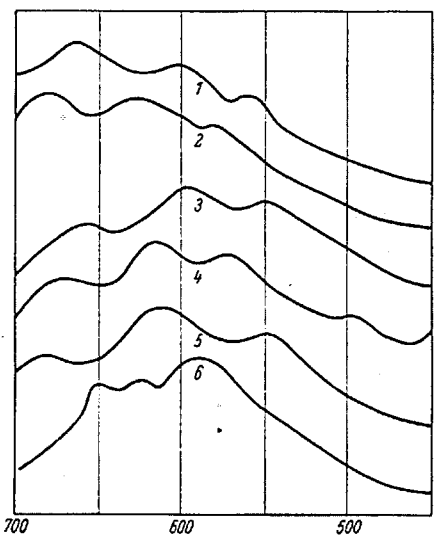


Fig 2
1 Carbäthoxy-azulen aus Fluoren
2 Carbäthoxy-azulen aus Tetrahydro-fluoranthen (V)
3 Methoäthylol-azulen aus Fluoren
4 Methoäthylol-azulen aus Tetrahydro-fluoranthen
5 1,2-Benzazulen
6 1,8-Trimethylen-azulen

Beschreibung der Versuche

Tetrahydro-fluoranthen (IV)

100 g Fluoranthen (Teerverwertung-Duisburg-Meiderich) wurden unter Zusatz von 50 ccm Methanol bei 120° und 150 Atü mit 20 g Raney-Nickel 3 Stunden hydriert und nach Abdampfen des Lösungsmittels bei 8 mm fraktioniert, wobei die Fraktion vom Sdp. 183—190° kristallisierte und nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 74—75° schmolz.

$C_{16}H_{14}$ (206) Ber. C 93,2 H 6,8
Gef. » 92,93 » 6,78

Azulenester aus Tetrahydro-fluoranthen (V)

In 20 g auf 140° erhitztes Tetrahydro-fluoranthen wurden innerhalb 5 Stunden 8 g Diazo-essigester eingetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden auf 200° erhitzt. Seine grüne Lösung in Cyclohexan wurde über 200 g Aluminiumoxyd (Brockmann) gegeben, wobei das Azulen äußerst langsam als grüne Zone wanderte und mit einem Cyclohexan-Äthergemisch eluiert wurde. Nach 4-maligem Wiederholen dieser Operation wurde der Azulen-ester durch je 2-stündiges Schütteln mit 90-proc. Phosphorsäure und Regenerieren durch Zersetzung des Adduktes mit Eis 2-mal gereinigt und nochmals in Pentanlösung über Al_2O_3 chromatographiert. Er wanderte als grüne Zone, das Eluat war violettstichig blau, der zähe Rückstand grün. Der Ester verhielt sich optisch genau so wie der Benzazulen-ester. Der Rückstand wurde 2 Tage im Dunkeln im guten Vakuum belassen.

$C_{20}H_{18}O_2$ (290) Ber. C 82,2 H 6,2
Gef. » 82,63 » 6,58

Methoäthylol-azulen aus Tetrahydro-fluoranthen

In die Grignard-Lösung aus 0,5 g Magnesium und 3 g Jodmethyl in 20 ccm Äther wurde die Lösung von 0,5 g Azulenester (V) in 20 ccm Äther eingetropft, wobei die blaue Farbe bestehen blieb. Nach 5-stündigem Stehen wurde die Grignard-Verbindung mit Eis und Chlorammoniumlösung zersetzt und mit Thiosulfatlösung, Lauge und Wasser gewaschen. Der blaue Ätherrückstand wurde über Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei das Azulen sehr langsam als blauer Ring wanderte. Nach Eluieren mit Äther-Petroläthergemisch und Abdunsten i. V. verblieb es als zähfeste blaue Masse.

$C_{20}H_{20}O$ (276) Ber. C 96,9 H 7,2
Gef. » 96,43 » 6,82

Alle Absorptionsspektren im sichtbaren Gebiet wurden mit dem Spektral-Densographen von Zeiss-Ikon gemessen.

(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Hohenheim)

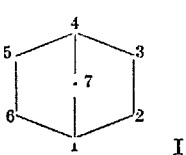
Über innermolekulare Umlagerungen in der Bicyclo-[1,2,2]-heptan-Reihe I

Die Einwirkung von salpetriger Säure auf Camphenilylamin

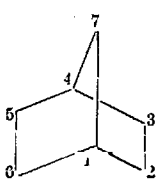
Von *Siegfried Beckmann* und *Roland Bamberger*

(Eingelaufen am 3. August 1951)

Die Retropinakolin-Umlagerungen des Borneols bzw. Isoborneols zu Camphen und umgekehrt verlaufen, wie H. Meerwein[1]) gezeigt hat, über die Kationen der als Zwischenprodukte auftretenden Ester; die Annahme einer tricyclischen Zwischenstufe konnte in diesem Fall mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Auch die Umlagerungen verschiedener anderer Terpenalkohole lassen sich auf ähnliche, über Esterkationen verlaufende Retropinakolin-Umlagerungen zurückführen. Diesen Ester-Umlagerungen nahe verwandt sind die Umlagerungen, die beim Behandeln primärer Amine mit salpetriger Säure eintreten, wobei sich vorübergehend Diazoniumsalze bilden dürften, bei deren Zerfall Ionen als Zwischenprodukte auftreten können. Aber schon Meerwein[2]) hat bei den Bicyclo-[1,2,2]-heptan-abkömmlingen einen weiteren Umlagerungstypus angenommen, eine 2,6-Verschiebung, die ebenfalls als Umlagerung von Radikalionen aufgefaßt wurde. Dieser Umlagerungstypus unterscheidet sich von den Retropinakolin-Umlagerungen (Wagnersche und Nametkinsche Umlagerung) insofern, als bei letzteren die Loslösung bzw. Wiederverknüpfung von Bindungen ausschließlich an zwei benachbarten C-Atomen vor sich geht, bei Camphanabkömmlingen, z. B. an den C-Atomen 1 und 2 oder 2 und 3, während bei der 2,6-Verschiebung zwei durch ein drittes getrennte C-Atome in Mitleidenschaft gezogen sind. Die C-Atome 2 und 6 sind im Bicyclo-[1,2,2]-heptan-Ringsystem allerdings, was aus der Darstellung Ib etwas besser sichtbar wird, räumlich viel stärker genähert, als etwa aus der ebenen Formulierung Ia hervorgeht.



Ia

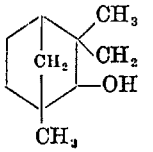


Ib

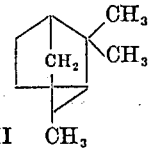
[1]) H. Meerwein und K. van Emster, B. **53**, 1815 (1920); B. **55**, 2500 (1922); H. Meerwein und Mitarbeiter, A. **453**, 16 (1927).

[2]) H. Meerwein und R. Wortmann, A. **435**, 190 (1924); H. Meerwein und F. Montfort, A. **435**, 207 (1924).

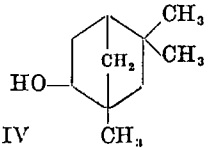
Die zwei Beispiele von Meerwein für die 2,6-Verschiebung, der Übergang des α-Campherdichlorids in β-Campherdichlorid und die Racemisierung des Isoborneols, erwiesen sich allerdings als nicht zutreffend und ließen sich später auf gewöhnliche Retropinakolin-Umlagerungen zurückführen[3]). Einen dritten Fall dieser Art, den Übergang von Fenchol (II) in Isofenchol (IV) bzw. in die nur aus letzterem abzuleitenden Kohlenwasserstoffe, haben G. Komppa und G. Nyman[4]) untersucht und den Reaktionsverlauf weitgehend aufklären können; es ist hier mit sehr großer Wahrscheinlichkeit das tricyclische Cyclofenchen (III) als Zwischenprodukt anzunehmen.



II



III



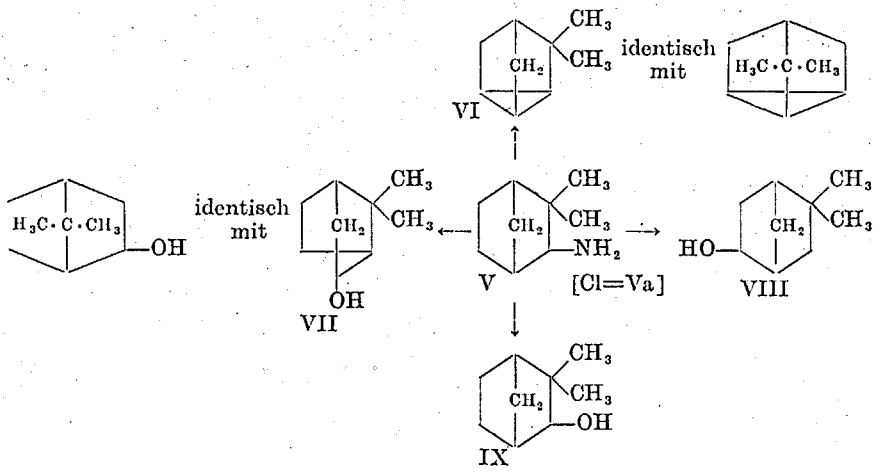
IV

Ein tricyclisches Zwischenprodukt, das Apocyclen (VI), wird von Komppa und Nyman[5]) auch bei der Umlagerung des Camphenilylchlorids (Va) in Isoapoborneol (α-Isofenchocamphorol) (VII) und ein konfigurativ nicht bestimmtes β-Fenchocamphorol (VIII) angenommen. Einen ähnlichen Reaktionsverlauf scheint auch die Umsetzung des Camphenilylamins (V) mit salpetriger Säure zu nehmen. G. und O. Komppa[6]) erhielten hierbei ein gleichartig zusammengesetztes Alkoholgemisch, auf dessen Zusammensetzung nur indirekt aus seinen oxydativen Abbauprodukten geschlossen wurde, ohne vorausgehende Isolierung der einzelnen Reaktionsprodukte. Auch hier wird ein Reaktionsablauf über das tricyclische Apocyclen als Zwischenstufe angenommen, das jedoch unter den Reaktionsprodukten nicht festgestellt wurde.

Zur näheren Untersuchung dieser Umlagerungsreaktion sind wir von einem weitgehend racemisierten Camphenilylamin (V) ausgegangen, das durch Reduktion von Camphenilonoxim mit Natrium und Alkohol gewonnen war und ein Gemisch der *endo*- und *exo*-Form darstellt, dessen Trennung wegen der damit verbundenen Verluste unterblieb. Bei der Umsetzung von dessen Hydrochlorid mit salpetriger Säure und Eisessig konnte außer einem *Alkoholgemisch* noch ein *Kohlenwasserstoff* und eine beträchtliche Menge *Ester* unter den Reaktionsprodukten festgestellt werden.

Das *Alkoholgemisch* wurde mit Phthalsäureanhydrid verestert und durch sorgfältige fraktionierte Kristallisation der sauren Phthalate getrennt. Es bestand zum größten Teil aus *Apo-isoborneol* (*α-Isofenchocamphorol*) (VII), das ja auch bei einer Wagnerschen

[3]) J. Houben und E. Pfannkuch, A. **489**, 193 (1931).
[4]) A. **535**, 252 (1938).
[5]) B. **69**, 1813 (1936).
[6]) B. **69**, 2606 (1936).



Umlagerung des Camphenilylamins als Reaktionsprodukt zu erwarten wäre. Daneben wurden aus dem Gemisch *die beiden diastereomeren Camphenilole* (IX) isoliert, sowie schließlich als mengenmäßig geringster Bestandteil das *β-Isofenchocamphorol* (VIII), dessen Bildung aus dem Camphenilylamin durch normale Retropinakolin-Umlagerungen nicht möglich ist. Die so erhaltenen Alkohole waren optisch inaktiv. Sie konnten alle in reinem Zustande gewonnen und durch Derivate und Abbauprodukte eindeutig charakterisiert werden.

Das dl-Iso-apóborneol (dl-α-Iso-fenchocamphorol) ist von G. Komppa und T. Hasselström[7]) aus Apocyclen durch Anlagerung von Chlorwasserstoff und anschließende Verseifung, sowie von G. Komppa und G. Nyman[8]) durch Verseifung des „Camphenilylchlorids" gewonnen worden. Bei der Nachprüfung dieser Angaben fanden wir, daß das Iso-apoborneol bislang noch nicht in reiner Form vorgelegen hat. Bei sorgfältiger Reinigung über das saure Phthalat erhöhte sich sein Schmp. auf 141,5—142,5° (Komppa und Nyman 132—133°), der des sauren Phthalats auf 174—175° (Komppa und Nyman 168—169°).

Das in der älteren Literatur erwähnte Camphenilol ist stets ein Gemisch der beiden Diastereomeren gewesen. G. Komppa und S. Beckmann[9]) haben erstmalig die beiden dl-Camphenilole als Individuen beschrieben, wenn auch nicht ganz frei vom jeweiligen anderen Isomeren. Dabei wurde das höherschmelzende, bei der Reduktion des Ketons mit Natrium in geringerer Menge entstehende Diastereomere als Camphenilol I, das niedriger schmelzende, bei der

[7]) A. **497**, 116 (1932).
[8]) B. **69**, 1814 (1936).
[9]) A. **522**, 149 (1936).

Reduktion mit Natrium als Hauptprodukt entstehende stabilere Isomere als Camphenilol II bezeichnet. W. Hückel und W. Tappe[10]), die die aktiven Camphenilole getrennt haben, vertauschten die Bezeichnungen I und II. In einer späteren Arbeit, die sich ebenfalls mit den aktiven Camphenilolen beschäftigt, hat dann Hückel[11]) die Bezeichnung Camphenilol I und II nochmals vertauscht, so daß jetzt Übereinstimmung mit der ursprünglichen Bezeichnungsweise von Komppa und Beckmann besteht, an welche wir uns im folgenden ebenfalls halten wollen.

Durch Reduktion einer größeren Menge Camphenilon mit Natrium und absolutem Alkohol stellten wir zu Vergleichszwecken das Gemisch der beiden Camphenilole her und trennten es über die sauren Phthalate durch recht mühselige und verlustreiche fraktionierte Kristallisation. Besonders das höher schmelzende Phthalat des Camphenilols I, das in geringer Menge vorliegt, läßt sich äußerst schwer in reiner Form gewinnen.

Die beiden reinen Diastereomeren und deren Derivate haben folgende Schmelzpunkte:

	Alkohol	saures Phthalat	Phenylurethan
dl-Camphenilol I	103—104°	178—179°	110—111°
dl-Camphenilol II	75— 76°	154—155°	105,5—106,5°

Die bei der Behandlung des Camphenilylamin-hydrochlorids mit salpetriger Säure erhaltene *Esterfraktion* besteht hauptsächlich aus Chlorid, das bei der Verseifung im wesentlichen Apo-isoborneol (VII) und weniger Camphenilol I (IX) liefert.

Die *Kohlenwasserstoff-Fraktion* wurde mit alkalischer Permanganatlösung behandelt, wobei der allergrößte Teil des Kohlenwasserstoffs unangegriffen blieb und nach der Aufarbeitung in einheitlichem kristallisierten Zustande erhalten wurde. Er erwies sich als identisch mit dem von Komppa als hypothetisches Zwischenprodukt angenommenen *Apocyclen* (VI), das ursprünglich wohl durch etwas Alkohol verunreinigt und daher flüssig war. Anhaltspunkte für das Vorliegen eines zweiten Kohlenwasserstoffes wurden nicht gefunden.

Damit war eine Voraussetzung für die Hypothese eines tricyclischen Zwischenproduktes bei der Umlagerung des Camphenilylamins erfüllt. Es mußte nun noch bewiesen werden, daß das Apocyclen tatsächlich unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zu Iso-apoborneol und β-Iso-fenchocamphorol hydratisiert werden kann. Statt des Camphenilylamin-hydrochlorids haben wir daher das Acetat in essigsaurer Lösung mit salpetriger Säure umgesetzt,

[10]) B. **69**, 2769 (1936).
[11]) W. Hückel, W. Doll, S. Eskola und H. Weidner, A. **549**, 186 (1941).

in der Erwartung, daß in der schwachen wäßrigen essigsauren Lösung eine Hydratisierung kaum eintreten und somit der Reaktionsverlauf ein anderer sein könnte. Es zeigte sich aber, daß auch bei Abwesenheit von Mineralsäure die Reaktion keineswegs anders verlief. Die Esterfraktion bestand nun aus Acetat statt aus Chlorid, im übrigen war — soweit eine Beurteilung möglich — auch quantitativ dasselbe Alkoholgemisch neben Apocyclen entstanden. Ferner wurde die Umsetzung des Camphenilylamin-acetats mit salpetriger Säure unter besonders milden Bedingungen — unter Kühlung bei 0° und anschließendem Stehenlassen bei Zimmertemperatur — vorgenommen, so daß ein Teil des Amins unangegriffen blieb. Falls man das Apocyclen als Zwischenprodukt annehmen will, müßte unter solchen Bedingungen, unter denen eine Hydratisierung praktisch ausgeschlossen ist, das Apocyclen als primäres Reaktionsprodukt weitgehend angereichert sein. Das Gegenteil war aber der Fall: es wurde kaum Apocyclen und nur sehr wenig β-Iso-fenchocamphorol gefunden, dafür etwas mehr Iso-apoborneol und Camphenilole.

Bei der Anlagerung von Chlorwasserstoff an Apocyclen entsteht nach G. Komppa und G. Nyman[12]) nach anschließender Verseifung als Hauptprodukt Iso-apoborneol (etwa 80%), neben einer geringeren Menge konfigurativ nicht bestimmten β-Fenchocamphorols. Dagegen fanden G. Komppa und R. H. Roschier[13]), sowie S. Nametkin und Z. Alexandroff[14]), daß bei der Hydratisierung des Apocyclens mit Essigsäure-Schwefelsäure als Hauptprodukt ein β-Fenchocamphorol neben geringeren Mengen Camphenilols und Apoborneols entstehen. Die Struktur der Alkohole war nur durch oxydativen Abbau ermittelt, eine Isolierung und konfigurative Zuordnung war nicht vorgenommen worden. Wir können diese Befunde bestätigen und ergänzen. Bei der Behandlung von Apocyclen mit Essigsäure in Gegenwart katalytischer Mengen Schwefelsäure und anschließender Verseifung erhielten wir 65—70% β-Isofenchocamphorol, 20—25% Iso-apoborneol und 10—15% konfigurativ nicht bestimmten Camphenilols. Ein ähnliches Ergebnis wurde auch bei der Hydratisierung des Apocyclens mit Ameisensäure erhalten. Wir haben ferner eine Anzahl Versuche ausgeführt, um festzustellen, ob das Apocyclen unter den Bedingungen, die bei der Umsetzung des Camphenilylamins mit salpetriger Säure herrschen, überhaupt hydratisiert wird. Dabei wurde in essigsaurer Lösung verschiedener Konzentration sowie mit Zusätzen von Natriumnitrit, Salzsäure und — wegen der geringen Löslichkeit des Apocyclens in Essigsäure — mit Dioxan als Lösungsmittel gearbeitet.

[12]) B. **69**, 1814, 1818 (1936).
[13]) A. **429**, 175 (1922).
[14]) A. **467**, 191 (1928).

Bei allen diesen Versuchen wurde aber das Apocyclen, mindestens zum allergrößten Teil, unverändert zurückgewonnen, während sich ein Acetat nur in so geringen Mengen gebildet hatte, daß es bestenfalls im Destillationsrückstand durch den Geruch gerade noch festzustellen war. Es hatten sich unter günstigsten Bedingungen höchstens einige Proz. Apocyclen umgesetzt.

Zusammenfassend wäre also festzustellen, daß das Apocyclen mit wasserhaltiger Essigsäure mit irgendwie nennenswerter Geschwindigkeit nicht reagiert. Mit Essigsäure-Schwefelsäure oder Ameisensäure verläuft die Reaktion rasch, als Hauptprodukt tritt dann aber nicht Iso-apoborneol, sondern β-Iso-fenchocamphorol auf. Daher kann die Umlagerungsreaktion des Camphenilylamins zum Isoapoborneol auch nicht über das Apocyclen als Zwischenprodukt verlaufen. Vielmehr liegt es näher, hier eine normale kryptoionisch verlaufende Wagnersche Umlagerung anzunehmen. Dagegen ist es nicht völlig ausgeschlossen, daß die Bildung sehr kleiner Mengen β-Iso-fenchocamphorols auf die Hydratisierung des Apocyclens zurückgeführt werden könnte. Eine andere Möglichkeit für die Bildung des β-Iso-fenchocamphorols wäre durch eine 2,6-Verschiebung im Sinne Meerweins gegeben. In diesem Falle wäre allerdings mit der Wanderung eines Wasserstoffatoms zu rechnen, das, um das Sextett des vom Anion verlassenen Kohlenstoffs zu ergänzen, ein Elektronenpaar mitbringen, d. h. als Anion wandern müßte.

Betrachtet man die konfigurativen Verhältnisse der aus dem Camphenilylamin erhaltenen Alkohole, dann ergeben sich recht bemerkenswerte Zusammenhänge. Das Ausgangsmaterial war ein Gemisch von *exo*- und *endo*-Camphenilylamin. Ohne Umlagerung sind daraus die beiden Camphenilole entstanden. Dagegen scheint die Umlagerung sterisch selektiv zu verlaufen: es wurde nur das Apo-isoborneol gefunden und keinerlei Anhaltspunkte für das diastereomere Apoborneol, desgleichen nur β-Iso-fenchocamphorol und keinerlei β-Fenchocamphorol. Die gleiche sterische Selektivität ist auch in einigen anderen Fällen beobachtet worden, z. B. bei der Umsetzung der beiden diastereomeren Norbornylamine mit salpetriger Säure: es entsteht aus beiden Aminen dasselbe Norborneol, und zwar die *exo*-Form[15]). Auch dem Apo-isoborneol und dem β-Iso-fenchocamphorol muß man aber mit großer Wahrscheinlichkeit aus Gründen analoger Bildungsweise wie beim *exo*-Borneol (Isoborneol) die *exo*-Konfiguration zusprechen. Allen genannten Alkoholen ist nämlich gemeinsam, daß sie bei der alkalischen Reduktion der Ketone nicht oder nur in untergeordneter Menge entstehen. Dagegen scheint die *exo*-Form, außer bei der Umsetzung der Amine mit salpetriger Säure, auch bei der Hydratisierung der

[15]) K. Alder und G. Stein, A. **514**, 211 (1934); **525**, 183 (1936).

Kohlenwasserstoffe in Gegenwart starker Säuren bevorzugt zu entstehen.

Es ist beabsichtigt, die hier angedeuteten Gesetzmäßigkeiten an weiteren Beispielen nachzuprüfen.

Der „Lech-Chemie", Gersthofen, sind wir für die Überlassung von Ausgangsmaterial zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Camphenilylamin-hydrochlorid

Zur Gewinnung des Camphenilylamins gingen wir von einem schwach rechtsdrehenden Camphen aus; $[\alpha]_D^{25} = +17{,}8°$ in Alkohol.| W. Hückel[16]) gibt für d-Camphen in Alkohol $[\alpha]_D^{20} = +99{,}6°$ an.

Aus dem Camphen wurde im wesentlichen nach der Vorschrift von P. May[17]) über das ω-Nitrocamphen das Camphenilon dargestellt. Schmp. 39—40°. $[\alpha]_D^{25} = +8{,}4°$ in Benzol. Nach Hückel[16]) ist $[\alpha]_D^{20} = +64{,}3°$.

Das Camphenilon wurde in das Oxim (Schmp. 108—109°) übergeführt, dieses mit Natrium und Alkohol zum Camphenilylamin reduziert[18]), und letzteres als Hydrochlorid isoliert. Dieses war ganz schwach rechtsdrehend: $[\alpha]_D^{25} = +2{,}0°$ in Wasser. Es ist ein Gemisch des *exo*- und *endo*-Isomeren.

Umsetzung von Camphenilylamin-hydrochlorid mit salpetriger Säure[19])

Zu 45 g Camphenilylamin-hydrochlorid in 120 ccm Wasser werden 24 g Natriumnitrit in 30 ccm Wasser und 24 ccm Eisessig zugegeben und sofort Wasserdampf durchgeleitet. Das übergehende, grünlich gefärbte Öl wird vom Wasser abgetrennt und unter Zusatz von etwas Natronlauge nochmals mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wird in Äther aufgenommen, getrocknet und fraktioniert. Man erhält so 32 g eines von Kristallen durchsetzten Öles, das größtenteils bei 90—110°/30 mm siedet.

Um aus dem Reaktionsgemisch die Alkohole abzutrennen, wird es mit 36 g Phthalsäure-anhydrid und 16 g Pyridin auf dem Wasserbade erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird in Äther gelöst, mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und mit 2n-Sodalösung ausgeschüttelt. Die Sodalösung A enthält die sauren Phthalate der Alkohole, die Ätherlösung B Kohlenwasserstoff und Ester.

Die Sodalösung A wird angesäuert und die ölig ausfallenden Phthalate werden mit Äther ausgeschüttelt. Die getrocknete Ätherlösung wird vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Benzol aufgenommen und die Benzollösung von etwas ausgeschiedener Phthalsäure filtriert. Durch Zusatz von niedrigsiedendem Ligroin wird die Kristallisation eingeleitet. Zuerst wird mehrfach aus Benzol-Ligroin, dann aus wasserhaltigem Methanol umkristallisiert. Man erhält so Kristallfraktionen, deren Schmelzpunkt bei 174—175° konstant bleibt und die, mit dem

[16]) A. **549**, 191 (1941).
[17]) Dissertation, T. H. Aachen 1910.
[18]) G. Komppa A. **366**, 71 (1909)
[19]) Vgl. auch G. und O. Komppa, B. **69**, 2606 (1936).

sauren Phthalat des Iso-apoborneols gemischt, keine Depression geben. Die Verseifung des Phthalats liefert das bei 141,5—142,5° schmelzende dl-Iso-apoborneol (α-Iso-fenchocamphorol).

Die Oxydation des Iso-apoborneols mit Kaliumpermanganat gibt Apocamphersäure, Schmp. und Mischschmp. 203—204°. Daraus das Anhydrid, Schmp. und Mischschmp. 175—176°.

Aus den Mutterlaugen des Iso-apoborneol-phthalats erhält man ein zweites, in rechteckigen Täfelchen kristallisierendes Phthalat, das nach wiederholtem Umkristallisieren aus wasserhaltigem Methanol bei 178—179° schmilzt. Es konnte durch Mischschmp. mit dem sauren Phthalat des dl-Camphenilols I (vgl. weiter unten) identifiziert werden.

Die vereinigten Mutterlaugen werden eingeengt. Durch fraktionierte Kristallisation aus wasserhaltigem Methanol wird ein drittes Phthalat isoliert, das bei 154° schmilzt und, mit dem sauren Phthalat des dl-Camphenilols II (Schmp. 154—155°) gemischt, keine Depression gibt.

Die beiden letzgenannten Phthalate wurden zu den entsprechenden Alkoholen verseift und diese mit Dichromat-Schwefelsäure zu dl-Camphenilon oxydiert. Das Keton wurde durch das Semicarbazon identifiziert. Schmp. und Mischschmp. 222—223°.

Nach wiederholter Abtrennung der höher schmelzenden Phthalate konnte aus den Endmutterlaugen durch Kristallisation aus Essigester-Petroläther und Benzol-Petroläther ein in feinen Nädelchen kristallisierendes viertes Phthalat abgetrennt werden, das bei 130—131° schmolz und durch Mischschmp. mit dem sauren Phthalat des dl-Iso-β-fenchocamphorols[20]) identifiziert wurde. Durch Verseifung des Phthalats und Oxydation des erhaltenen Alkohols mit Kaliumpermanganat entstand die *cis*-Apofenchocamphersäure. Schmp. und Mischschmp. 144,5—145°.

$C_9H_{14}O_4$ (186,2) Ber. Äquiv. Gew. 93,1 Gef. 93,0.

Die nach Ausschütteln der sauren Phthalate mit Sodalösung hinterbliebene Ätherlösung B wurde getrocknet, der Äther an einer kleinen Kolonne abdestilliert und der Rückstand fraktioniert.

Fraktion I: 130—145°/730 mm 1,5 g Apocyclen,
» II: 185—200°/730 mm 7 g Ester (Chlorid).

Fraktion I wurde 15 Stunden mit alkalischer Permanganatlösung geschüttelt. Es wurde nur sehr wenig Permanganat verbraucht. Der mit etwas Braunstein durchsetzte feste Kohlenwasserstoff wurde abgesaugt, in Äther aufgenommen, und durch Waschen mit Natriumbisulfitlösung vom Braunstein befreit. Sdp. 134,5—136°/720 mm, Schmp. 40,5—41,5°.

Das Verhalten des Kohlenwasserstoffs gegen Permanganat, seine Eigenschaften und seine Konstanten deuten auf Apocyclen hin. Der Mischschmp. mit einem aus Camphenilon-Hydrazon dargestellten Apocyclen ergab keine Depression.

Die Esterfraktion II wurde mit alkoholischer Kalilauge verseift. Der entstandene Alkohol wurde durch Wasserdampfdestillation und Destillation i. V. gereinigt. Er erstarrte in der Vorlage und schmolz roh bei 95—97°. Der Alkohol wurde mit Phthalsäure-anhydrid und Pyridin verestert. Durch fraktionierte Kristallisation wurden die sauren Phthalate des Iso-apoborneols (Schmp. 174 bis 175°) und des Camphenilols I (Schmp. 178—179°) abgetrennt und durch Mischschmp. identifiziert. Die Mutterlaugen wurden nicht näher untersucht.

In dem mit Salpetersäure angesäuerten wäßrigen Verseifungsrückstand ließ sich mit Silbernitrat reichlich Cl nachweisen. Die Esterfraktion bestand demnach im wesentlichen aus den Chloriden des Iso-apoborneols und Camphenilols I.

[20]) G. Komppa und S. Beckmann, A. **537**, 140 (1939).

Umsetzung des Camphenilylamin-acetats mit salpetriger Säure

a) Bei Wasserbadtemperatur. Eine Lösung von 24 g Camphenilylamin in 50 ccm Wasser und 26 g Eisessig wurden mit 15 g Natriumnitrit in 30 ccm Wasser langsam versetzt. Die Reaktion setzte sofort unter Wärmeentwicklung ein und wurde durch zweistündiges Erwärmen auf dem Wasserbade zu Ende geführt. Das Reaktionsprodukt wurde ausgeäthert und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Es wurden erhalten:

2 g Apocyclen, Schmp. 41,5—42,5°,
6 g Ester (Acetat),
7,5 g Alkohole.

Die Esterfraktion bestand im wesentlichen aus Iso-apobornylacetat. Bei der Verseifung lieferte sie ein Iso-apoborneol, das roh bei 112—114° schmolz, demnach nur wenig von den anderen, niedriger schmelzenden Alkoholen enthalten konnte.

Aus der Alkoholfraktion wurden 4 g Iso-apoborneol über das saure Phthalat abgetrennt. Der Rest der Alkohole wurde mit Kaliumpermanganat oxydiert. Dabei wurden erhalten: 1,2 g Camphenilon, 1,2 g Apocamphersäure-anhydrid und 0,6 g Apofenchocamphersäure. Demnach sind insgesamt folgende Mengen an den einzelnen Alkoholen, einschließlich der als Ester vorliegenden, ermittelt worden: 8,5 g Iso-apoborneol, 1,2 g Camphenilole und 0,5 g Iso-β-fenchocamphorol.

b) Umsetzung bei 0°. Eine Lösung von 20 g Camphenilylamin in 75 ccm 50-proc. Essigsäure wurde auf 0° abgekühlt und im Verlauf von zwei Stunden unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 20 g Natriumnitrit in 40 ccm Wasser versetzt. Nach 12-stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das abgeschiedene Öl ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Sodalösung gewaschen und getrocknet. Das Reaktionsprodukt, 13,8 g, wurde in obenbeschriebener Weise aufgearbeitet. Fast ein Drittel des Camphenilylamins war nicht umgesetzt worden. Das Reaktionsprodukt bestand aus 0,6 g Kohlenwasserstoff, 4,3 g Acetat und 6,2 g Alkoholen.

Aus der *Kohlenwasserstoff-Fraktion*, die offenbar noch durch Alkohol verunreinigt war, konnte wegen der geringen Menge das Apocyclen nicht rein erhalten werden.

Die *Esterfraktion* bestand zum allergrößten Teil aus Iso-apobornylacetat. Bei deren Verseifung wurde ein Iso-apoborneol erhalten, das roh bei 115—116° schmolz.

Aus der *Alkoholfraktion* wurden über die sauren Phthalate 2,5 g Apo-isoborneol abgetrennt. Der Rest der Alkohole wurde mit Kaliumpermanganat oxydiert. Dabei wurden erhalten: 1,1 g Camphenilon, 1,4 g Apocamphersäure-anhydrid und 0,1 g *cis*-Apofenchocamphersäure. Unter Berücksichtigung der Oxydationsergebnisse waren im Reaktionsprodukt folgende Mengen der einzelnen Alkohole festgestellt worden, einschließlich der als Ester vorliegenden: 6,4 g Iso-apoborneol, 1,1 g Camphenilole, 0,1 g eines β-Fenchocamphorols.

dl-Iso-apoborneol (dl-α-Iso-fenchocamphorol)

Das Iso-apoborneol wurde durch Verseifung eines aus 29 g Camphenilol nach G. Komppa und G. Nyman[21]) dargestellten „Camphenilylchlorids" mit Kalkmilch gewonnen. Der rohe Alkohol wurde in das saure Phthalat übergeführt und dieses aus wasserhaltigem Methanol bis zum konstanten Schmp. umkristallisiert. Es wurden so 12,5 g an reinster Iso-apoborneol-phthalestersäure erhalten. Kleine, farblose Prismen, Schmp. 174—175°.

$C_{17}H_{20}O_4$ (288,3) Ber. Äquiv.Gew. 288,3 Gef. Äquiv.Gew. 288,0

[21]) B. **69**, 1813 (1936).

Durch Verseifung des Phthalats wurde das dl-Iso-apoborneol erhalten. Aus Petroläther kleine farblose Nadeln. Schmp. 141,5—142,5°.

$C_9H_{16}O$ (140,2) Ber. C 77,2 H 11,5
Gef. » 77,0 » 11,6

Das Phenylurethan des Iso-apoborneols hat den Schmp. 113—114°.

Die diastereomeren dl-Camphenilole

75 g Camphenilon wurden nach G. Komppa[22]) mit Natrium und Alkohol reduziert. Das rohe Camphenilol schmolz bei 82—84°. Es wurde mit Phthalsäureanhydrid und Pyridin verestert und die erhaltenen sauren Phthalate (127 g) aus wasserhaltigem Methanol umkristallisiert.

Zuerst wurde das *saure Phthalat des Camphenilols II* abgeschieden, das in kleinen harten Prismen kristallisiert und rein bei 154—155° schmilzt. Ausbeute an reinem Phthalat 87 g.

$C_{17}H_{20}O_4$ (288,3) Ber. Äquiv.Gew. 288,3 Gef. Äquiv.Gew. 287,6

Daraus durch Verseifung mit wäßriger Natronlauge und anschließende Wasserdampfdestillation das *Camphenilol II*. Umkristallisiert aus Petroläther, Schmp. 75—76°.

Das *Phenylurethan des Camphenilols II* kristallisiert aus Petroläther in feinen Nädelchen. Schmp. 105,5—106,5°.

$C_{16}H_{21}O_2N$ (259,3) Ber. N 5,41 Gef. N 5,40, 5,43

Aus den eingeengten Mutterlaugen des Camphenilols II kristallisiert das *saure Phthalat des Camphenilols I*, das nach vielfach wiederholtem Umkristallisieren in rechteckigen Tafeln vom Schmp. 178—179° erhalten wird. Ausbeute an reinem Phthalat 3 g.

$C_{17}H_{20}O_4$ (288,3) Ber. Äquiv.Gew. 288,3 Gef. Äquiv.Gew. 287,9

Daraus durch Verseifung das *Camphenilol I*. Feine Nadeln aus Petroläther, Schmp. 103—104°. Mit dem Camphenilol II gemischt tritt eine Schmelzpunktserniedrigung ein.

Das *Phenylurethan von Camphenilol I* bildet, aus Petroläther umkristallisiert, kurze Nadeln vom Schmp. 110—111°.

$C_{16}H_{21}O_2N$ (259,3) Ber. N 5,41 Gef. N 5,37, 5,36

Hydratisierung des Apocyclens nach Bertram-Walbaum

10 g Apocyclen (Schmp. 42—42,5°) wurden mit 25 g Eisessig und 6 Tropfen 50-proc. Schwefelsäure 4 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Das Acetat wurde mit Wasser ausgefällt, ausgeäthert, mit Sodalösung und Wasser gewaschen und destilliert. Sdp. 100—104°/17.

Das Acetat wurde mit 2n-alkoholischer Kalilauge verseift. Das entstandene Alkoholgemisch wurde mit Wasserdampf übergetrieben, ausgeäthert und destilliert. Sdp. 96—100°/18, Schmp. 46—48°.

Das Alkoholgemisch wurde mit Phthalsäure-anhydrid und Pyridin verestert. Durch fraktionierte Kristallisation der sauren Phthalate aus Benzol-Petroläther wurde ein in feinen Nadeln kristallisierendes Phthalat abgetrennt, das rein bei 130—131° schmolz und nach Kristallform und Schmp. mit dem von G. Komppa und S. Beckmann[23]) beschriebenen *sauren Phthalat des Iso-β-fenchocamphorols* übereinstimmte.

$C_{17}H_{20}O_4$ (288,3) Ber. Äquiv.Gew. 288,3 Gef. Äquiv.Gew. 288,5

[22]) A. **366**, 71 (1909).
[23]) A. **537**, 140 (1939).

Durch Verseifung des Phthalats mit Natronlauge wurde das *dl-Iso-β-fenchocamphorol* erhalten. Sdp. 95—96°/15, Schmp. 61,5—62°. Durch Umkristallisieren aus Petroläther wurde der Schmp. nicht erhöht. Komppa und Beckmann (a. a. O.) geben ihn für das dl-Iso-β-fenchocamphorol zu 60—61° an.

Das bisher nicht beschriebene *Phenylurethan des Iso-β-fenchocamphorols* kristallisiert aus niedrigsiedendem Ligroin in feinen Nadeln, die bei 93—93,5° schmelzen.

$C_{16}H_{21}O_2N$ (259,3) Ber. N 5,41 Gef. N 5,48, 5,46

Bei der Oxydation des Iso-β-fenchocamphorols mit alkalischer Permanganatlösung wurde *cis-Apofenchocamphersäure* erhalten. Schmp. und Misch-Schmp. 144—145°.

$C_9H_{14}O_4$ (186,2) Ber. Äquiv.Gew. 93,1 Gef. Äquiv.Gew. 93,3

Aus den Mutterlaugen des Iso-β-fenchocamphorol-phthalats wurden durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol-Petroläther und wasserhaltigem Methanol 0,3 g des sauren Phthalats des *Iso-apoborneols* vom Schmp. 174—175° isoliert und durch Mischschmp. identifiziert.

Die angefallenen vereinigten Mutterlaugen wurden eingedampft, der Rückstand verseift und das so erhaltene Alkoholgemisch mit alkalischer Permanganatlösung oxydiert. Als Oxydationsprodukte wurden isoliert: 0,9 g Camphenilon, 1,3 g *cis*-Apofenchocamphersäure und 1,9 g Apocamphersäure-anhydrid.

Aus der fraktionierten Kristallisation der Phthalate und dem oxydativen Abbau der Mutterlaugen-Alkohole ergibt sich folgende Zusammensetzung für das bei der Einwirkung von Eisessig-Schwefelsäure auf Apocyclen erhaltene Alkoholgemisch:

5,0 g Iso-β-fenchocamphorol = 66%,
1,7 g Iso-apoborneol (α-Isofenchocamphorol) = 22%,
0,9 g Camphenilole = 12%.

Die Hydratisierung des Apocyclens wurde in ganz analoger Weise auch mit Ameisensäure ohne Zusatz von Schwefelsäure durchgeführt und dabei ein ganz ähnliches Ergebnis erhalten, und zwar: 65% Iso-β-fenchocamphorol, 26,5% Iso-apoborneol und 8,5% Camphenilole.

Versuche zur Hydratisierung des Apocyclens mit Essigsäure

Es wurden verschiedene Versuche ausgeführt, um festzustellen, wie weit das Apocyclen unter den Bedingungen, die bei der Umsetzung des Camphenilylamins mit salpetriger Säure herrschen, hydratisiert wird. Es seien hier nur einige als Beispiele angeführt.

A. 4,8 g Apocyclen wurden mit 20 ccm 50-proc. Essigsäure und 1,2 g Natriumnitrit auf dem Wasserbade unter häufigem Umschütteln 6 Stunden erwärmt. — Zurückgewonnen 4,4 g Apocyclen. Der Destillationsrückstand hatte schwachen Acetatgeruch.

B. 4,6 g Apocyclen wurden mit 20 ccm Eisessig und einer Lösung von 2 g Natriumnitrit und 2 g Natriumacetat in 10 ccm Wasser, sowie 10 Tropfen 2n-HCl 12 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. — Zurückgewonnen 4,0 g Apocyclen. Der Rückstand roch schwach nach Ester.

C. 1,2 g Apocyclen wurden in 6 ccm Dioxan gelöst und mit 3,0 g Eisessig auf dem Wasserbade erwärmt. Je 1 ccm der Lösung wurden titriert.

Verbrauch an n/2-NaOH: bei Beginn des Versuches 10,20 ccm,
nach 8 Stunden 10,15 ccm.

In keinem Fall konnte eine nennenswerte Umsetzung beobachtet werden.

Über innermolekulare Umlagerungen in der Bicyclo-[1, 2, 2]-heptan-Reihe II

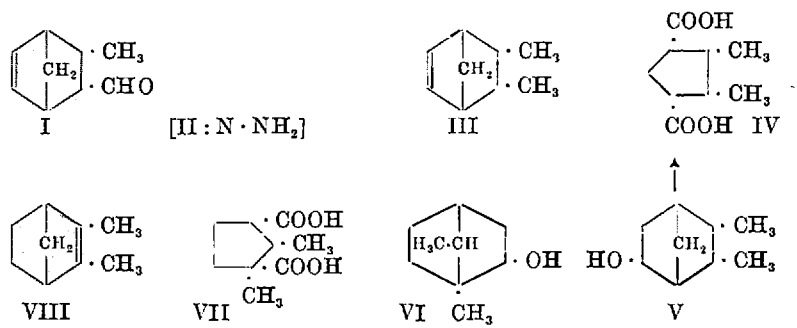
Das trans-2,3-Dimethyl-bicyclo-[1,2,2]-hepten-(5) und dessen Hydratisierung

Von *Siegfried Beckmann* und *Roland Bamberger*

(Eingelaufen am 3. August 1951)

Bei der Bertram-Walbaumschen Reaktion, der Anlagerung von Essigsäure an bicyclische Terpene in Gegenwart katalytischer Mengen Schwefelsäure, gehen in der Regel Umstellungen des Kohlenstoffgerüstes vor sich, die den Retropinakolin-Umlagerungen bei der Wasserabspaltung aus den Terpenalkoholen bzw. der Säureabspaltung aus deren Estern entsprechen. Wie in der vorangehenden Mitteilung gezeigt worden ist, muß man bei den Bicyclo-[1,2,2]-heptan-Abkömmlingen aber noch mit anderen Umlagerungen rechnen, die sich nicht auf das Schema der Retropinakolin-Umlagerungen zurückführen lassen. Zum Studium dieser Umlagerungsreaktionen sind verschiedene Verbindungen besonders geeignet, die durch die Dien-Synthese zugänglich geworden sind.

Aus Cyclopentadien und Crotonaldehyd haben O. Diels und K. Alder[1]) den 6-Methyl-endomethylen-tetrahydrobenzaldehyd (I) gewonnen. Durch dessen Reduktion über das Hydrazon (II) erhält man ein neues Apoterpen, das 2,3-Dimethyl-bicyclo[1,2,2]-hepten-(5) (III), das sich vom Santen (VIII) nur durch die Lage der Doppelbindung unterscheidet und daher kurz *Para-santen* genannt werden soll. Der so erhaltene Kohlenwasserstoff stellt die *trans*-Form dar[2]). Er bildet ein farbloses Nitrosochlorid und ein Dihydro-



[1]) A. **470**, 67, 92 (1929).

[2]) Über unsere Befunde bezüglich der konfigurativen Verhältnisse der diastereomeren 6-Methyl-endomethylen-tetrahydrobenzaldehyde und des Parasantens soll demnächst an anderer Stelle berichtet werden.

triazol, letzteres im Einklang mit den Beobachtungen von K. Alder und G. Stein[3]) über die erhöhte Additionsbereitschaft von Bicyclo-[1,2,2]-hepten-ring-Systemen gegenüber Phenylazid.

Das *trans*-Para-santen (III) addiert glatt Essigsäure in Gegenwart von etwas Schwefelsäure unter Bildung eines nicht einheitlichen Acetats, das bei der Verseifung ein halbfestes Alkoholgemisch liefert. Das Gemisch läßt sich durch Überführung in die sauren Phthalsäureester und deren fraktionierte Kristallisation in zwei Individuen zerlegen. Der in größerer Menge (65—70%) entstandene feste Alkohol erwies sich als identisch mit dem α-Santenol (VI), das bekanntlich auch bei der Hydratisierung des Santens (VIII) unter Wagnerscher Umlagerung entsteht[4]), und das durch oxydativen Abbau zur *cis*-Santensäure (VII) einwandfrei identifiziert werden konnte. Der zweite Alkohol war flüssig und gab bei der Oxydation mit alkalischer Permanganatlösung dieselbe 2,3-Dimethyl-cyclopentan-1,4-dicarbonsäure (IV), wie das *trans*-Para-santen. In ihm ist demnach das Kohlenstoffgerüst des *trans*-Para-santens erhalten geblieben. Er ist daher als *trans*-2,3-Dimethyl-bicyclo-[1,2,2]-heptanol-(5) (V) zu formulieren. Seine konfigurative Zuordnung (OH *endo* oder *exo*) bleibt allerdings offen. Da die beiden Methylgruppen im Alkohol, ebenso wie im Para-santen, zueinander *trans*-Stellung einnehmen, bleibt es ferner noch offen, ob die Hydroxylgruppe der *endo*- oder der *exo*-Methylgruppe gegenübersteht.

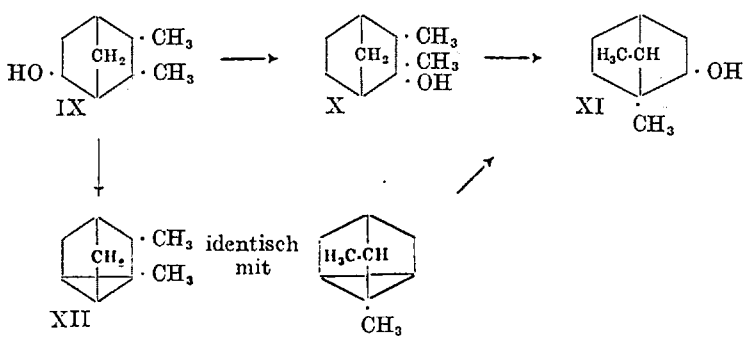
Nimmt man die Hydratisierung des Para-santens statt mit Eisessig-Schwefelsäure mit 99-proc. Ameisensäure vor, dann erhält man als Reaktionsprodukt fast ausschließlich α-Santenol. Es tritt also mit Ameisensäure fast vollständige Umlagerung ein. Wenn man dagegen an Para-santen in abs. Ätherlösung trockenen Chlorwasserstoff anlagert und das dabei entstehende Chlorid mit Kalkmilch verseift, erhält man fast nur 2,3-Dimethyl-bicyclo-[1,2,2]-heptanol, d. h. hierbei tritt eine Umstellung des Kohlenstoffgerüstes praktisch nicht ein. Man hat es also in der Hand, aus dem Para-santen entweder den einen oder den anderen Alkohol zu gewinnen, je nachdem ob man mit Ameisensäure oder mit Chlorwasserstoff hydratisiert.

Die Hydratisierung des Para-santens ist insofern von Interesse, weil hier, sowohl bei einer normal als auch bei einer nach dem Schema der Wagnerschen Umlagerung verlaufenden Reaktion, ein strukturell gleiches Reaktionsprodukt zu erwarten ist, nämlich ein 2,3-Dimethyl-bicyclo-[1,2,2]-heptanol-(5) (V). Die Bildung des α-Santenols beweist, daß hier eine Umlagerungsreaktion abläuft, die nicht auf das Schema einer Retropinakolin-Umlagerung zurückgeführt werden kann. Man könnte sich denken, daß unter der Wirkung saurer Agenzien beim Para-santen eine Verschiebung der

[3]) A. **485**, 211 (1931); **501**, 1 (1933).
[4]) F. W. Semmler und K. Bartelt, B. **41**, 128 (1908).

Doppelbindung aus der 5,6- in die 2,3-Stellung stattfindet unter Entstehung von Santen, das dann in bekannter Weise unter Wagnerscher Umlagerung zu α-Santenol hydratisiert wird. Wir haben daher das Para-santen in Gegenwart von Kalium-hydrogensulfat zum Sieden erhitzt und anschließend den abdestillierten Kohlenwasserstoff oxydiert. Als Oxydationsprodukt wurde aber nur die 2,3-Dimethyl-cyclopentan-1,4-dicarbonsäure festgestellt, das normale Abbauprodukt des Para-santens; daneben wurde eine sehr geringe Menge unangegriffenen Kohlenwasserstoffs gefunden, vermutlich Cyclosanten. Für eine Isomerisierung des Para-santens durch Kalium-hydrogensulfat zu Santen ergaben sich keinerlei Anhaltspunkte.

Für die Bildung des α-Santenols (XI) aus dem Para-santen wären formal zwei Wege denkbar. Erstens eine über die Esterkationen verlaufende 2,6-Verschiebung beim primär gebildeten 2,3-Dimethyl-bicycloheptanol-(5) (IX) unter Entstehung des Santen-hydrates (X), das bekanntlich unter den gegebenen Reaktionsbedingungen rasch zu α-Santenol (XI) isomerisiert wird. Als zweite Möglichkeit wäre eine Abspaltungs- und Wiederanlagerungs-Reaktion denkbar, die über ein tricyclisches Zwischenprodukt, das bisher unbekannte Cyclo-santen (XII), führen würde, wobei bei der Öffnung des Dreirinnges eine andere Bindung angegriffen werden müßte, als die beim Ringschluß entstandene.



Um festzustellen, ob das Cyclo-santen bei der Hydratisierung α-Santenol gibt und daher überhaupt als Zwischenprodukt in Frage kommt, haben wir durch Behandlung von Santenon-hydrazon mit Quecksilberoxyd das Cyclo-santen hergestellt und mit Eisessig-Schwefelsäure hydratisiert. Als Hauptreaktionsprodukt bildet sich in der Tat ein Santenol, das durch oxydativen Abbau zu *cis*-Santensäure identifiziert wurde. Eine nähere Untersuchung des Cyclosantens selbst, sowie des primären Reaktionsprodukts mußte unterbleiben, da die uns zur Verfügung stehende Menge zu gering war.

Die Hydratisierung des Cyclo-santens zu Santenol ist allerdings keineswegs ausreichend, um eine Annahme des Cyclo-santens als Zwischenstufe bei der Hydratisierung des Para-santens zu begründen. Vielmehr deutet der Befund, daß bei der Behandlung des Para-santens mit Chlorwasserstoff in Äther, d. h. unter Bedingungen, die für eine Ionisierung ungünstig sind, auch keine Isomerisierung erfolgt, eher auf eine Umlagerung von Radikal-ionen hin.

Beschreibung der Versuche

trans-2,3-Dimethyl-bicyclo-[1,2,2,]-hepten-(5) (= trans-Para-santen) (III)

Den als Ausgangsprodukt benötigten 2,5-Endomethylen-6-methyl-tetrahydrobenzaldehyd erhält man durch Diensynthese von Crotonaldehyd und Cyclopentadien[1]). Man kann das Gemisch der beiden stereoisomeren Formen des Aldehyds verwenden, da beide bei der Reduktion denselben sterisch einheitlichen Kohlenwasserstoff geben.

30 g des Aldehyds werden in 40 ccm Alkohol gelöst und mit 18 g 95-proc. Hydrazinhydrat 3 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht. Dann werden 35 ccm Alkohol abdestilliert, das Hydrazon mit Wasser ausgefällt und ausgeäthert. Die getrocknete Ätherlösung wird, zuletzt i. V., vom Äther befreit. Ausbeute an Hydrazon 33 g. Von einer Vakuumdestillation wurde Abstand genommen, weil dabei Zersetzung eintrat.

Die Zerlegung des Hydrazons[5]) wird in einem kleinen Claisenkolben vorgenommen, der mit 7 g feingepulvertem Ätzkali und 0,1 g 10-proc. platinierter Kohle beschickt ist und sich in einem Ölbad von 180—190° befindet. Das Hydrazon wird unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes zugetropft; der entstehende Kohlenwasserstoff destilliert kontinuierlich über und wird in einer gut gekühlten Vorlage aufgefangen. Er wird mit kalter verd. Schwefelsäure und mit Wasser gewaschen, über Chlorcalcium getrocknet und über Natrium destilliert. Sdp. 130—131°/730. Ausbeute 14 g.

Das Para-santen ist eine wasserklare Flüssigkeit von dumpfem Geruch. Es entfärbt kalte, soda-alkalische Permanganatlösung sofort, desgleichen Brom in Chloroformlösung.

d_4^{20} 0,8538; n_D^{20} 1,4538; MR_D für $C_9H_{14}/=$ Ber. 38,89; Gef. 38,75

C_9H_{14} (122,2)	Ber.	C 88,45	H 11,55
	Gef.	» 88,38	» 11,74

Nitrosochlorid. Zu 1,3 g Para-santen, 4 ccm Eisessig und 2,5 ccm Isoamylnitrit werden unter Kühlung mit Kältemischung 1,5 ccm konz. Salzsäure zugetropft. Aus Chloroform-Alkohol farblose Kristalle. Schmp. 165—166°.

$C_9H_{14}ONCl$ (187,6)	Ber.	N 7,46	Cl 18,90
	Gef.	» 7,31	» 19,03

Dihydrotriazol-Verbindung. 0,2 g Para-santen werden mit 0,25 g Phenylazid in einem verschlossenen Gefäß bei Zimmertemperatur 12 Stunden stehengelassen. Die entstandene harte Kristallmasse wird aus Methanol umkristallisiert. Das Dihydrotriazol bildet farblose, schräge Prismen vom Schmp. 142,5—143,5°.

$C_{15}H_{19}N_3$ (241,3) Ber. N 17,41 Gef. N 17,35

[5]) Vgl. N. D. Zelinsky, B. A. Kazansky und A. F. Plate, B. **66**, 1417 (1933).

2,3-Dimethyl-(cis,trans)-cyclopentan-1,3-dicarbonsäure-(cis,cis) (VII)

1 g *trans*-Para-santen wird mit einer Lösung von 4 g Kaliumpermanganat und 1 g Natriumcarbonat in 100 ccm Wasser 8 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die vom Braunstein filtrierte Lösung wird unter Einleiten von Kohlendioxyd auf dem Wasserbade eingeengt, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und 10-mal mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird getrocknet, der Äther abdestilliert. Der ölige Rückstand erstarrt im Vakuumexsiccator und wird aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Die Dicarbonsäure bildet kleine Prismen, leicht löslich in Alkohol und Essigester, schwer löslich in kaltem Wasser und Petroläther. Schmp. 147—148°.

$C_9H_{14}O_4$ (186,2)	Ber.	C 58,08	H 7,58	Äquiv.Gew. 93,1
	Gef.	» 57,81	» 7,51	» 93,1

Die Säure bildet weder mit Essigsäureanhydrid noch mit Acetylchlorid ein Anhydrid.

Hydratisierung des *trans*-Para-santens

12 g Para-santen werden mit 30 g Eisessig und 5 Tropfen 50-proc. Schwefelsäure 3 Stunden auf dem Wasserbade am Steigrohr erwärmt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wird in Äther gelöst, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Chlorcalcium getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleiben 16 g eines farblosen Öles, das nach Bornylacetat riecht und bei 103—105°/20 mm siedet.

Das Acetat wird mit alkoholischer Kalilauge auf dem Wasserbade verseift, der Äthylalkohol abdestilliert und der Rückstand mit Wasserdampf destilliert. Das wäßrige Destillat wird ausgesalzen und ausgeäthert, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert. Der Rückstand siedet bei 97—99°/20 mm. Ausbeute 11 g an halbfestem Alkoholgemisch.

Zwecks Überführung in die sauren Phthalate wird das Alkoholgemisch mit 12,5 g Phthalsäure-anhydrid und 7 g Pyridin 8 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird in Äther aufgenommen, mit verd. Salzsäure gewaschen, mit Sodalösung ausgeschüttelt. Durch Ansäuern mit verd. Schwefelsäure werden die sauren Phthalate ausgefällt.

Durch mehrfache fraktionierte Kristallisation aus Benzol-Petroläther und aus wäßrigem Methanol können 4,1 g eines einheitlichen *sauren Phthalats A* vom Schmp. 174—175° abgetrennt werden.

Aus den eingeengten Mutterlaugen scheidet sich nach mehrtägigem Stehen ein zweites *Phthalat B* ab, das nach wiederholtem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther bei 114—115° schmilzt. Ausbeute 3,0 g.

Die danach hinterbleibenden Mutterlaugen werden vereinigt, vom Lösungsmittel befreit und verseift. Das so erhaltene Alkoholgemisch wird mit alkalischer Permanganatlösung oxydiert. Das Oxydationsprodukt wird durch mehrtägiges Stehenlassen mit Acetylchlorid und Ausschütteln des Reaktionsproduktes mit Natrium-hydrogencarbonat-lösung in ein Anhydrid und eine nicht anhydridbildende Säure zerlegt.

Das Anhydrid (4,6 g) schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther bei 116—117° und wurde durch Mischschmp. mit *cis-Santensäureanhydrid* (Schmp. 116—117°) identifiziert.

Die nicht anhydridbildende Säure (0,8 g) schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther bei 147—148° und gibt mit der *trans-2,3-Dimethylcyclopentan-1,4-dicarbonsäure* gemischt, keine Depression des Schmelzpunktes.

trans-2,3-Dimethyl-bicyclo-[1,2,2]-heptanol-(5) (V)

Das durch fraktionierte Kristallisation abgetrennte saure Phthalat A (Schmp. 174—175°) wird mit 20-proc. Natronlauge auf dem Wasserbade verseift. Der entstandene Alkohol wird mit Wasserdampf übergetrieben und ausgeäthert. Sdp. 97—98°/17.

Der neue Alkohol bildet eine farblose ölige Flüssigkeit von angenehmem Geruch, die bei —15° noch nicht kristallisiert.

$C_9H_{16}O$ (140,2) Ber. C 77,08 H 11,50
Gef. » 76,98 » 11,75

Das *saure Phthalat* kristallisiert aus Benzol-Ligroin oder Methanol in kleinen schrägen Prismen. Schmp. 174—175°.

$C_{17}H_{20}O_4$ (288,3) Äquiv.Gew. Ber. 288,3 Gef. 289,1

trans-2,3-Dimethyl-bicyclo-[1,2,2]-heptanon-(5)

Zur Darstellung des Ketons wird 1 g des Alkohols mit einer Lösung von 1 g Kaliumdichromat und 1,2 g Schwefelsäure in 6 ccm Wasser 10 Stunden geschüttelt, das flüssige Keton mit Wasserdampf übergetrieben, ausgeäthert und destilliert. Sdp. 85—86°/20.

Das Semicarbazon wird aus wasserhaltigem Methanol umkristallisiert und bildet dünne durchsichtige Blättchen vom Schmp. 177—178°.

$C_{10}H_{17}ON_3$ (195,3) Ber. N 21,52 Gef. N 21,17

Das Keton wird durch Schütteln mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung bei 50—60° zu einer Dicarbonsäure oxydiert, die nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther bei 147—148° schmilzt. Mit der aus *trans*-Para-santen erhaltenen 2,3-Dimethyl-cyclopentan-1,4-dicarbonsäure IV) (Schmp. 147—148°) gemischt, gibt sie keine Depression des Schmelzpunktes.

α-Santenol (VI)

Das saure Phthalat B (Schmp. 114—115°) aus dem bei der Hydratisierung des Para-santens erhaltenen Alkoholgemisch wird mit 20-proc. Natronlauge 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Das α-Santenol wird mit Wasserdampf übergetrieben, wobei es im Kühler auskristallisiert. Nach Umkristallisieren aus wenig Petroläther bildet es feine weiße Nadeln vom Schmp. 85—86°. G. Komppa[6]) gibt für reinstes α-Santenol den Schmp. 86° an.

Durch Schütteln mit alkalischer Permanganatlösung bei 50—60° wird das α-Santenol zu *cis-Santensäure* (VII) oxydiert. Schmp. und Mischschmp. 171°.

$C_{10}H_{14}O_4$ (186,2) Äquiv.Gew. Ber. 93,1 Gef. 93,0

Aus der Säure erhält man durch Behandeln mit Acetylchlorid das *Santensäure-anhydrid*. Schmp. und Mischschmp. 116—117°.

Einwirkung von Ameisensäure auf *trans*-Para-santen

9,2 g Para-santen werden mit 21 g 99-proc. Ameisensäure 1½ Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Der Ameisensäure-ester wird mit Wasser ausgefällt, in Äther aufgenommen, mit Sodalösung und Wasser gewaschen und über Chlorcalcium getrocknet. Sdp. 86—88°/13. Ausbeute 11,4 g.

Der Ester wird mit alkoholischer Kalilauge verseift. Der entstandene Alkohol wird mit Wasserdampf übergetrieben und ausgeäthert. Sdp. 90—92°/16. Der Alkohol erstarrt zu farblosen Kristallen, die roh bei 62—65° schmelzen. Ausbeute 8,5 g.

[6]) B. **62**, 1751 (1929).

Der rohe Alkohol wurde mit Phthalsäureanhydrid und Pyridin in den sauren Phthalsäureester übergeführt. Durch Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther wurden 5,2 g α-*Santenol-phthalsäureester* erhalten. Schmp. und Mischschmp. 114—115°.

Die Phthalat-Mutterlaugen wurden eingedampft und verseift. Der erhaltene Alkohol (Schmp. 57—60°) wurde mit alkalischer Permanganatlösung bei 60—70° oxydiert. Das saure Oxydationsprodukt wurde mit Acetylchlorid behandelt, das Acetylchlorid verdampft und der Rückstand in einem Gemisch von Essigester und Äther gelöst. Zur Entfernung nicht-anhydridbildender Säure wurde die Lösung mehrfach mit Natrium-hydrogencarbonat-lösung ausgeschüttelt.

Nach dem Abdestillieren des Essigesters und Äthers hinterblieben 3,2 g Santensäure-anhydrid, die aus Essigester-Petroläther umkristallisiert wurden. Schmp. und Mischschmp. 116—117°.

Aus der Bicarbonatlösung wurden nur 0,1 g einer nicht-anhydridbildenden Säure erhalten, die nicht näher untersucht wurde.

5-Chlor-2,3-dimethyl-(trans)-bicyclo-[1,2,2]-heptan

In 10 g *trans*-Para-santen, gelöst in 10 ccm absol. Äther, wird unter Feuchtigkeitsausschluß und Kühlung mit Kältemischung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Die Lösung wird 12 Stunden stehengelassen, dann mit kalter Bicarbonatlösung und Eiswasser gewaschen und über Chlorcalcium getrocknet. Bei der anschließenden Vacuumdestillation wird die Vorlage mit Eis-Kochsalzmischung gekühlt.

Vorlauf	Sdp. 35—75°/20 nicht umgesetztes Para-santen
Hauptfraktion	» 80—84°/20 Chlorid

Ist der Vorlauf beträchtlich, dann wird die Behandlung mit Chlorwasserstoff in der angegebenen Weise wiederholt.

Die Hauptfraktion wird nochmals destilliert. Das Chlorid bildet eine wasserklare ölige Flüssigkeit. Sdp. 80—81°/18.

$C_9H_{15}Cl$ (158,6) Ber. Cl 22,34 Gef. Cl 22,15, 22,10

Um festzustellen, ob das Chlorid durch Umlagerung entstandenes tertiäres Chlorid enthält, wurde die HCl-Abspaltungsgeschwindigkeit bei 18° gemessen. 0,936 g Chlorid wurden in 20 ccm n/2-alkoholischer KOH gelöst und davon je 1 ccm mit n/10-HCl titriert. Der Verbrauch an n/10-HCl war während 24 Stunden konstant. Das Chlorid ist demnach vollständig sekundär.

Zur Verseifung wird das Chlorid mit Kalkmilch 40 Stunden bei Wasserbadtemperatur geschüttelt. Der entstandene ölige Alkohol ist fast reines 2,3-Dimethyl-bicyclo-[1,2,2]-heptanol-(5).

Die Identifizierung des Alkohols erfolgt über das saure Phthalat. Schmp. und Mischschmp. 170—171°.

Cyclo-santen

5,5 g α-Santenon-hydrazon[7]) (Sdp. 113—115°/18) werden in 35 ccm 96-proc. Äthanol gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 10 g frisch dargestelltem) gelbem Quecksilberoxyd versetzt. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wird 5 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht und anschließend 25 ccm Äthanol abdestilliert. Nach Zugabe von weiteren 30 ccm Alkohol werden nochmals 25 ccm abdestilliert. Durch Zugabe von 120 ccm gesättigter Kochsalzlösung zu den vereinten Alkoholdestillaten wird das Cyclo-santen ausgefällt. Es wird abgetrennt, mit Chlorcalcium getrocknet und über Natrium destilliert. Sdp. 129—130°/730. Ausbeute 1,1 g.

$d_4^{24,5}$ 0,8693; $n_D^{24,5}$ 1,4535; MR_D für C_9H_{14} Ber. 37,16 Gef. 38,06

[7]) G. Komppa und T. Hasselström, A. **496**, 169 (1932).

Das Inkrement für den Dreiring beträgt hier 0,90. Für tricyclische Verbindungen mit dem gleichen Ringsystem sind folgende Inkremente gefunden worden: Tricyclen 0,95[8]), 0,80[9]); Cyclo-fenchen 0,93[9]), 0,95[10]), 0,87[11]); Apocyclen 0,64[12]).

Das Cyclo-santen bildet eine wasserklare Flüssigkeit von dumpfem Geruch. Es ist beständig gegen soda-alkalische Permanganatlösung.

C_9H_{14} (122,2)	Ber.	C 88,45	H 11,55
	Gef.	» 88,31	» 11,41

Hydratation des Cyclo-santens nach Bertram-Walbaum

0,9 g Cyclo-santen wurden mit 3,5 g Eisessig und 1 Tropfen 50-proc. Schwefelsäure 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Das gebildete Acetat wurde in bekannter Weise aufgearbeitet und mit alkoholischer Kalilauge verseift. Der halbfeste Alkohol wurde mit alkalischer Permanganatlösung oxydiert. Die bei der Oxydation entstandene Säure (0,6 g) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther bei 170,5—171°. Sie wurde durch Mischschmp. mit der *cis*-Santensäure identifiziert.

Bei der Hydratation des Cyclo-santens war demnach im wesentlichen Santenol entstanden.

Isomerisierungsversuch mit *trans*-Para-santen

4,5 g Para-santen wurden mit 1,5 g Kalium-hydrogensulfat 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der abdestillierte Kohlenwasserstoff ging vollständig bei 129,5—130°/730 über. Er wurde 36 Stunden mit soda-alkalischer Permanganatlösung geschüttelt. Die alkalische Lösung wurde ausgeäthert. Der nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibende sehr geringfügige Rückstand roch nach Kohlenwasserstoff. Er wurde mit Semicarbazid-acetatlösung versetzt. Nach mehrtägigem Stehen war keine Semicarbazonbildung eingetreten. Im Oxydationsprodukt war demnach kein Santendiketon vorhanden.

Die vom Braunstein filtrierte alkalische Lösung wurde eingeengt, angesäuert und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Vertreiben des Äthers hinterblieben 2,4 g einer kristallisierenden Säure, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 146,5—147° schmolz und durch Mischschmp. mit der 2,3-Dimethyl-cyclopentan-1,4-dicarbonsäure, dem normalen Oxydationsprodukt des Para-santens, identifiziert wurde.

[8]) H. Meerwein und K. van Emster, B. **53**, 1816 (1920).
[9]) G. J. Östling, Soc. **1912**, 457.
[10]) G. Komppa und H. Roschier, A. **470**, 154 (1929).
[11]) S. Nametkin und L. Brüssoff, A **459**, 166 (1927)
[12]) G. Komppa und H. Roschier, A. **429**, 183 (1922).

(Abgeschlossen am 24. September 1951)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). — Photomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages. — Printed in Germany. — Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

CHEMISCHE BERICHTE

(früher: Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft)

Herausgegeben von Clemens Schöpf, Darmstadt

84. Jahrgang. 1951. Erscheint in 10 Heften. Bezugspreis DM 75.— (einschl. Jahresregister), Einzelheft DM 8.—. Gegr. 1868

Inhaltsangabe zu Heft Nr. 5-6 · 84. Jahrgang 1951

A. Koflor, Zur Kenntnis der Hexachlor-cyclohexane, II. Mitteil.: Zweistoffsysteme

W. Treibs u. H. Röhnert, Über die Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure und ihre analytische Verwendung zur Herausarbeitung von Ketonen

W. Treibs, Zur Autoxydation sauerstoffaktiver Säuren, XV. Mitteil.: Über die Grignard-Reaktion und die Zerewitinoff-Bestimmung bei peroxydischen Verbindungen

K. Freudenberg u. G. Gehrke, *p*-Cumaralkohol und sein Dehydrierungspolymerisat

W. Mathes, W. Sauermilch u. Th. Klein, Die Oxydation von Pyridinhomologen in der Gasphase

Br. Böttcher u. Fr. Bauer, Über Trithione, V. Mitteil.

H. Beyer u. W. Lässig, Über Thiazole, VI. Mitteil.: Das Verhalten des Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylesters bei der Hantzschschen Thiazolsynthese

B. Helferich u. H. Schirp, Eine neue Methode zur Darstellung der Pentaacetyl-*al*-*d*-galaktose

K. Freudenberg, R. Kraft und W. Heimberger, Über den Sinapinalkohol, den Coniferylalkohol und ihre Dehydrierungspolymerisate

M. Soyhan, Notiz über die Oxydation von 2,3-Dimethyl-chinoxalin mit Selendioxyd

H. Beyer u. Elfr. Kreutzberger-Reese, Über Thiazole, VII. Mitteil.: Die Überführung der *S*-Methyl-β-[thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazide in 1-[Thiazolyl-(2)]-1.2.4-triazole

H. Beyer u. A. Kreutzberger, Über Thiazole, VIII. Mitteil.: Synthesen esterartiger Abkömmlinge der Hydrazo- und Azothiazole-(2.2')

R. Tschesche, K. H. Köhncke u. Fr. Korte, Über Pteridine, II. Mitteil.: Die Synthese der 9-Oxy-pteroyl-glutaminsäure

F. Bohlmann, Konstitution und Lichtabsorption, I. Mitteil.: Carbonyl-Derivate

H. Dannenberg u. H. Brachert, Synthese des 1-Methylpyrens u. des 1.2-Dimethyl-pyrens

H. Beyer u. A. Kreutzberger, Über Thiazole, IX. Mitteil.: Die benzidinartige Umlagerung der Hydrazothiazole-(2.2') zu 2.2'-Diamino-dithiazolylen-(5.5')

W. Langenbeck u. G. Zimmermann, Racematspaltung des *d*, *l*-Leucins über seine Ester

W. Langenbeck u. H. Boser, Notiz über Pyrrolon (γ-Aminocrotonsäure-lactam)

R. Grewe, H. Pohlmann und M. Schnoor, Ein neuer Weg zum Morphinan

W. Langenbeck u. H. J. Haase, Die Parahämatine von Naphthylimidazolen

H. Brockmann u. R. Randebrock, Synthese und Absorptionsspektren einiger *meso*-Naphthodianthren-Derivate

F. Bohlmann, Konstitution und Lichtabsorption, II. Mitteil.: Diacetylen-Verbindungen

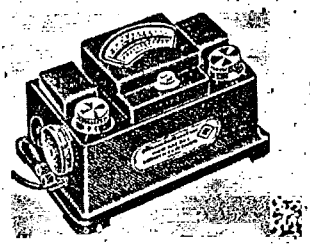
R. Kuhn u. H. R. Hensel, 4.4'-Dichlor-salicil

R. Kuhn u. K. Dury, Alkalischer Abbau von Aureomycin und Terramycin

R. Kuhn u. H. Zahn, Über Kumulene IV, Oktaheptaene

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTRASSE

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neue Interferenzfilter

Günstiger Preis: 500 DM

Verlangen Sie unsere neue Kolorimeter-Broschüre

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14–18 · Telefon 848122

Soeben erschien Vol. 5

W. THEILHEIMER

SYNTHETIC METHODS

of Organic Chemistry

Synthetische Methoden der Organischen Chemie

Mit Titeln u. Generalregister der Bände 1—5. Mit deutschem Register. — XII und 612 Seiten. 1951. DM 64.50

Zu beziehen durch:

VERLAG CHEMIE G.M.B.H.,
Weinheim / Bergstraße
Abt. Sortiment und Antiquariat

Katalog Nr. 5 Chemie

Bücher u. Zeitschriften aus dem Gebiete der Angewandten Chemie ca. 1100 Nrn.

ist erschienen

*

Kostenlose Zusendung auf Verlangen

*

VERLAG CHEMIE GMBH.
Weinheim/Bergstr.
Abteilung Sortiment u. Antiquariat

PAUL WALDEN

Drei Jahrtausende Chemie

Mit 24 Porträts. Berlin 1944. Ohlwd. DM 8.—

Inhaltsübersicht: Aus den Anfängen der chemischen Technik und Alchemie. — Chemisch-technische Kenntnisse des Abendlandes vom 1. bis zum 16. Jahrh. — Paracelsus. — Deutsche Chemiker und Denker legen im 17. Jahrh. neue Fundamente zu einer wissenschaftlichen Chemie. — Anfänge der analytischen und organischen Chemie. — Alchemie vom 16. bis zum 18. Jahrh. — Die Grundlegung der messenden wissenschaftlichen Chemie um die Wende des 18. Jahrh. — Das 19. und 20. Jahrh. — Die chemische Forscherschule Liebigs.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.
ABT. SORTIMENT UND ANTIQUARIAT

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an: Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstr.

POLITECHNIKA LÓDZKA BIBLIOTEKA

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 574 · HEFT 2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1951 · Band 574 · Heft 2 · Seiten 85—156

Inhalt

Dietrich Jerchel und Hans Fischer, Über Amidrazone 85
Siegfried Hünig, Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid I. Trimethin-cyanine 99
Siegfried Hünig, Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid II. Oxonole 106
Siegfried Hünig, Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid III. Merocyanine 112
Alfred Roedig, Über Perchlorierung und Chlorolyse in der Butan- und Pentan-Reihe 122
Wilhelm Dirscherl und Friedrich Wilhelm Weingarten, Synthese von Homologen des Cystamins (Mit 1 Figur im Text) 131
Hans Behringer und Paul Zillikens, Die Synthese der 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 und über eine neue Cystin-Synthese 140

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6.50. — Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages.

Ausgegeben am 15. November 1951

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

574. Band

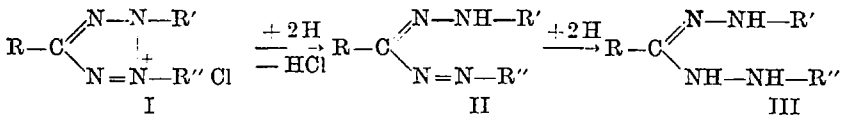
Über Amidrazone

Von *Dietrich Jerchel* und *Hans Fischer*

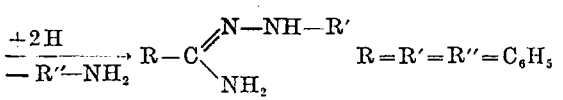
(Aus dem Max Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg)

(Eingegangen am 16. August 1951)

Aus Triphenyl-tetrazoliumchlorid (I) entsteht bei der katalytischen Hydrierung oder mittels Natrium-dithionit in alkoholischer Lösung nach dem Durchlaufen der Reduktionsstufen Triphenylformazan (II) und Diphenylbenzhydrazidin (III) als Endprodukt Phenylbenzamidrazon (IV)[1]. Diese präparativ durchführbare Re-



I II III



IV

aktion veranlaßte uns, einige weitere Amidrazone auf diesem Wege darzustellen. Bei der Anwendung des Verfahrens muß beachtet werden, daß 1. bei Tetrazoliumsalzen oder Formazanen mit einem aliphatischen Rest am Kohlenstoff die Reduktion unter den angegebenen Bedingungen auf der Stufe des Hydrazidins (III) stehen bleibt[2]) und 2. für die Gewinnung einheitlicher Reduktionsprodukte die beiden auf Grund der Chelatstruktur der Formazane[3]) gleichwertigen Substituenten R′ und R″ auch identisch sind.

[1]) D. Jerchel und R. Kuhn, Ann. **568**, 185 (1950).

[2]) Dies z. B. bei C-Methyl-2,3-diphenyl-tetrazoliumchlorid[1]), S. 187, und auch bei N,N′-Diphenyl-C-isopropylformazan.

[3]) J. Hausser, D. Jerchel, R. Kuhn, Ber. **82**, 515 (1949).

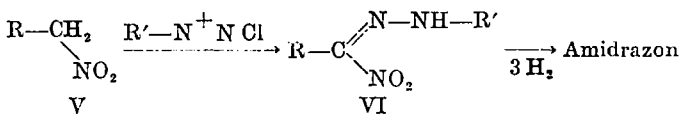
In Tab. 1 sind die auf diesem Weg erhaltenen Amidrazone zusammengestellt. Es ergibt sich aus ihr, daß die zu den Amidrazonen

Tabelle 1
Amidrazone aus Formazanen

	Schmp. des Chlorhydrates
ω-Phenyl-benzamidrazon	122—124°
ω, ω'-Diphenyl-p-phenylen-diformamidrazon	227—230°
ω-Phenyl-p-diphenylyl-formamidrazon	118°
ω-(p-Tolyl)-p-methylphenyl-formamidrazon	178—180°

führende Reduktion in gleicher Weise wie bei den einfachen Tetrazoliumsalzen bzw. Formazanen auch bei diphenyl-substituierten Formazanen sowie Diformazanen[4]) durchführbar ist.

Zur Darstellung weiterer in der vorliegenden Arbeit beschriebener Amidrazone bedienten wir uns eines präparativ weitaus bequemeren und ergiebigeren Weges. Man gelangt durch katalytische Hydrierung von Alkyl- oder auch Aryl-nitroformaldehydhydrazonen (VI) unter Verwendung von Palladium auf Bariumsulfat (5-proc.) sowie von Raney-Nickel als Katalysatoren in guten Ausbeuten zu Amidrazonen. Die als Ausgangsmaterial verwendeten



Nitrohydrazone entstehen nach V. Meyer und G. Ambühl[5]) aus den Alkalisalzen von Alkyl- oder Arylnitromethan (V) durch Umsetzung mit Diazoniumsalzen.

Ein Hinweis auf Hydrierungsreaktionen in dieser Körperklasse war erstmalig durch F. Hallmann[6]) gegeben, der aus dem m-Nitrophenylhydrazon des Nitroacetaldehyds unter Anwendung von Zinn/Salzsäure ein Zinndoppelsalz des hydrierten ω-(m-Amino-phenyl)-acetamidrazons (VII) erhielt. Die freie Base oder ihr Dehydrierungsprodukt, das Amidrazon, konnte er nicht isolieren. Weiter stellte C. Kappeler[7]) aus dem sauren Kaliumsalz des Nitroacetaldehyd-p-sulfophenylhydrazons mit Ammoniumsulfid ω-(p-Sulfophenyl)-acetamidrazon (VIII) dar. Andrerseits zeigten jedoch später E. Bamberger[8]) und auch H. Voswinkel[9]), daß bei Einwirkung von Ammoniumsulfid auf Nitrohydrazone

[4]) Von E. Bamberger und J. Müller, J. pr. **64**, 218 (1901) wurde der Versuch unternommen, N,N', N'', N'''-Tetraphenyl-C,C'-diformazyl mittels $(NH_4)_2S$ in Alkohol zum Diamidrazon zu reduzieren. Er führte zu „geringen Mengen" dieses Diamidrazons mit dem Schmp. 226° neben Anilin.

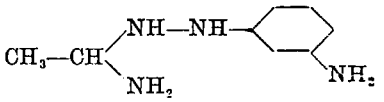
[5]) Ber. **8**, 751, 1073 (1875); vgl. auch E. Bamberger, Ber. **31**, 2629 (1899).

[6]) Ber. **9**, 391 (1876).

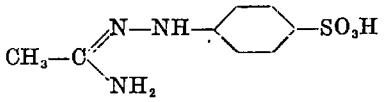
[7]) Ber. **12**, 2285 (1879).

[8]) E. Bamberger und J. Frei, Ber. **35**, 1084 (1902).

[9]) Ber. **32**, 2488 (1898); **33**, 2796 (1900); **35**, 3271 (1902); **36**, 2484 (1903).



VII



VIII

Oxyiminoverbindungen entstehen, welche erst durch anschließende erneute Reduktion mit Zinnchlorür in Amidrazone übergeführt werden können.

Die in Tab. 2 aufgeführten Amidrazone wurden aus den ihnen entsprechenden Nitroverbindungen dargestellt. Die Ausbeuten bei

Tab. 2
Amidrazone aus Nitrohydrazonen

Substanz	Schmp. d. Chlorhydrates	Schmp. d. Nitroverbindung
ω-Phenyl-benzamidrazon	124°	101°
ω-(p-Tolyl)-benzamidrazon	118—120°	111—112°
ω-(β-Naphthyl)-benzamidrazon	215—217°	149—150°
ω-(p-Diphenyl)-benzamidrazon	221—223°	132°
ω-(p-n-Butoxyphenyl)-benzamidrazon	209°	88°
ω-(p-Methoxyphenyl)-benzamidrazon	173°	94—95°
ω-(p-Benzyloxyphenyl)-benzamidrazon	124°	123—124°
ω-(3,4-Dimethylphenyl)-benzamidrazon	237—238°	37°
ω-(p-Aminophenyl)-formamidrazon	190°	149°
ω-Phenyl-acetamidrazon	119—122°	134—135°
ω-(p-Carbäthoxyphenyl)-formamidrazon	172—173°	150°
O,O′-Tetramethylen-bis[ω-(4-oxyphenyl)-benzamidrazon]	170—171°	140°

der Hydrierungsreaktion liegen zwischen 45 und 96% d. Th. Im allgemeinen ließen sich die Chlorhydrate der Amidrazone direkt aus den Hydrierungsansätzen mit HCl-Gas gewinnen. In einigen Fällen mußte die Reinigung jedoch über die Pikrate durchgeführt werden, um zu kristallisierenden analysenreinen Chlorhydraten zu kommen.

Die vorliegenden Amidrazone zeigten im Test an Tuberkelbazillen *(Mycobakterium tuberculosis Typus gallinaceus)* auf Dubos-Nährmedium (mit Tween 80) vollständige Wachstumshemmungen bis zu Verdünnungen von 1:16000[10]). Ihre Zahl wurde daher noch durch einige weitere Amidrazone erweitert, welche wir nach A. Pinner[11]) durch Umsetzung von Iminoäther-hydrochloriden mit Hydrazinen darstellten (Tab. 3).

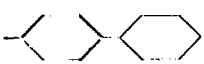
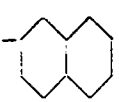
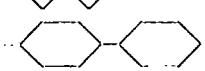
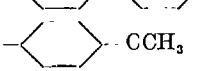
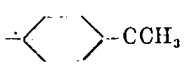
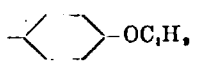
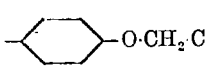
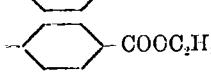
[10]) Die Ausführung der Teste verdanken wir Herrn Privatdozent Dr. L. Birkofer und Frau A. Birkofer.

[11]) Ann. **297**, 221 (1897).

Tab. 3. Amidrazone aus Iminoäthern

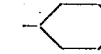
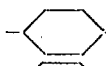
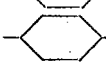
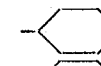
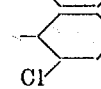
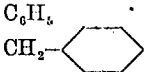
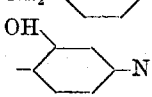
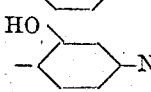
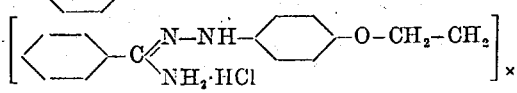
Substanz	Schmp. des Chlorhydrates
ω-Phenyl-p-chlorbenzamidrazon	164—168°
ω-Methyl-benzamidrazon	185°
ω-Dodecyl-benzamidrazon	84—86°
ω-Phenyl-benzyl-formamidrazon	223°
ω-(p-Chlorphenyl)-benzamidrazon	162—164°
ω-Phenyl-p-n-butoxybenzamidrazon	183—184°
ω-(p-Chlorphenyl)-p-chlorbenzamidrazon	182—183°
ω-(2,4-Dichlorphenyl)-benzamidrazon	261°
ω-Phenyl-p-methoxybenzamidrazon	125°
ω-Phenyl-2-oxy-4-amino-benzamidrazon	55—60°
ω-Phenyl-2-oxy-4-nitro-benzamidrazon	208°

Tab. 4. Hemmungsversuche *mit Mycobacterium tuberculosis Typus gallinaceus*, Stamm Stern (Patholog.-anatom. Institut, Universität Wien)

Substanz allgem. Formel IV Chlorhydrate R	R′	Konzentration bei gerade noch totaler Wachstumshemmung
C_6H_5	C_6H_5	1: 5000
C_6H_5		1: 5000 (etwa 50% Wachstum)
	C_6H_5	1: 1000 (etwa 50% Wachstum)
C_6H_5		1: 1000 (etwa 50% Wachstum)
C_6H_5		1: 5000
C_6H_5		1: 2000
	C_6H_5	1: 5000
C_6H_5		1: 5000
	C_6H_5	1:10000
C_6H_5		1: 5000
H		1:10000
CH_3	C_6H_5	1: 5000

Um die Abhängigkeit der Wirkung der von uns dargestellten Amidrazone gegenüber Tuberkelbazillen im Hinblick auf ihre Konstitution aufzuzeigen, sind diese Verbindungen in Tab. 4 im Zusammenhang mit denjenigen Konzentrationen angeführt, bei denen gerade vollständige Wachstumshemmung zu beobachten war. Am besten in diesem Test bewährten sich ω-(p-Chlorphenyl)-p-chlorbenzamidrazon, ω-Phenyl-p-butoxybenzamidrazon, ω-Phenyl-phenylacetamidrazon sowie ω-Carbäthoxyphenyl-formamidrazon. Ihre wachstumshemmende Wirkung lag etwa in der gleichen Größe wie diejenige des im gleichen Test geprüften p-Acetylaminobenzaldehyd-thiosemicarbazons (TBI, Conteben)[12]. Eine Verbindung, die, sich von der Paraamino-salizylsäure (PAS) ableitend, an Stelle der Carboxylgruppe die Phenylamidrazon-gruppe trug, zeigte bei 1:10000 nur eine Wachstumshemmung von 50%.

Tab. 4 (Fortsetzung)

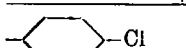
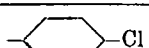
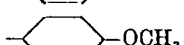
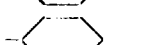
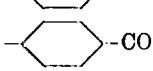
Substanz allgem. Formel IV Chlorhydrate R | R'	Konzentration bei gerade noch totaler Wachstumshemmung
C_6H_5 | 	1: 5000
 | C_6H_5	1: 5000
 | 	1:16000
C_6H_5 | 	1: 2000
C_6H_5 | CH_3	1: 2000
C_6H_5 | $C_{12}H_{25}$	1: 2000
 | C_6H_5	1:10000
 | C_6H_5	1: 2000
	1:10000 (etwa 50% Wachstum)
	1: 1000
p-Acetylamino-benzaldehyd-thiosemicarbazon (Conteben, TB I)	Mittelwert aus verschiedenen Bestimmungen 1:15000

[12]) „Bayer" Leverkusen.

Die Amidrazone sind ebenso wie die Thiosemicarbazone aromatischer Aldehyde starke Komplexbildner gegenüber Schwermetallionen (z. B. Cu und Co). Elektrometrische Messungen (H. M. Weitz) sagen aus, daß das Komplexbildungsvermögen beider Verbindungsklassen in der gleichen Größenordnung liegt.

Zum Vergleich mit den Ergebnissen an Tuberkelbazillen des Typus gallinaceus wurden drei der Amidrazone an Kulturen von Tuberkulose-bakterien des *Typus humanus* geprüft[13]) (Tab. 5). Phenylmethoxybenzamidrazon und Carbäthoxyphenyl-formamidrazon stimmten mit ihren Konzentrationen der vollständigen Hemmung mit den Versuchen an Typus gallinaceus überein, Chlorphenylchlor-benzamidrazon war dagegen in diesem Test weniger wirksam. Bei Verwendung des Hohnschen Nährbodens wurde Inaktivierung und Verschwinden der Wirkungsunterschiede beobachtet.

Tab. 5
Wachstumshemmungen an Mycobacterium tuberculosis Typ. humanus (Prüfstamm $H_{37}Ro$)

Amidrazonchlorhydrate (allg. Formul. IV)		Nährboden nach:	
		Dubos	Hohn
R	R′	a) vollst. Hemmung	b) beginnend. Wachstum
		a) 1: 5000 0 b) 1:10000 ++	a) 1: 500 0 b) 1:1000 +
		a) 1: 5000 0 b) 1:10000 +	a) 1: 500 0 b) 1:1000 +
–H		a) 1:10000 0 b) 1:50000 +++	a) 1: 500 0 b) 1:1000 +

Auch bei den pathogenen Hautpilzen *Trichophyton granulosum* und *Mikrosporon gipseum* zeigte sich Wachstumshemmung durch Amidrazone[14]) (Tab. 6). Von den vier in diesem Zusammenhang untersuchten Amidrazonen erwies sich, ebenso wie in den Versuchen an Tuberkelbazillen des Typus gallinaceus, ω-(p-Chlorphenyl)-p-chlorbenzamidrazon als am wirksamsten.

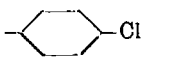
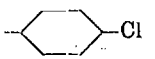
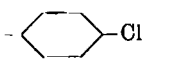
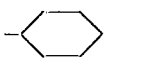
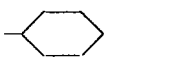
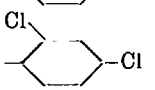
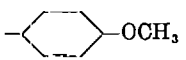
Um die Giftigkeit der dargestellten und gegenüber verschiedenen Mikroorganismen wirksamen Amidrazon-chlorhydrate abschätzen zu können, wurden einige orientierende Bestimmungen der Toxizität angestellt (Tab. 7). An Mäusen wirken bei intraperitonealer Applikation der ersten 3 in der Tab. aufgeführten Amidrazon-chlorhydrate 200—300 mg/kg sicher tödlich; ω-Carbäthoxy-

[13]) Hierfür sind wir Herrn Dr. H. Mückter, Stolberg/Rhld. zu Dank verpflichtet.

[14]) Für die Ausführung dieser Versuche danken wir Herrn Prof. Dr. Dr. J. Kimmig, Hamburg.

phenyl-formamidrazon-chlorhydrat ist demgegenüber etwa 5-mal ungiftiger.

Tab. 6
Wachstumshemmung an pathogenen Hautpilzen

Amidrazone (allg. Formul. IV)		Nährboden nach J. Kimmig[15]) 0 = vollst. Hemmung, + bis + + + + + = beginnendes bis optimales Wachstum	
R	R′	Trichophyton granulosum	Mikrosporon gipseum
		1: 50000 0 1:100000 + 1:250000 + + 1:500000 + + + +	0 + + + + + + +
		1: 50000 0 1:100000 + +	0 + +
		1: 10000 0 1: 50000 + + 1:100000 + + +	0 + + + + +
		1: 10000 0 1: 50000 + 1:100000 + +	+ + + +

Tab. 7
Orientierende Toxizitätsprüfung an Mäusen (mittleres Gewicht 20 g) i. p. Injektion der Dosis in 0,5 ccm physiol. NaCl-Lsg.

ω-(p-Chlorphenyl)-p-chlorbenzamidrazon-HCl	500, 400, 300 mg/kg† 250, 130, 50 mg/kg lebend
ω-Phenyl-p-butoxybenzamidrazon-HCl	500, 350, 220 mg/kg† 100, 50 mg/kg lebend
ω-Phenyl-phenylacetamidrazon-HCl	500, 350 mg/kg† 300, 250 mg/kg lebend
ω-Carbäthoxyphenyl-formamidrazon-HCl	1750, 1550, 1500 mg/kg† 1350, 1250, 1150 mg/kg lebend*)

Beschreibung der Versuche

A. Reduktionen von Formazanen

ω, ω′-*Diphenyl-p-phenylen-diformamidrazon*

1 g N,N′,N″,N‴-Tetraphenyl-C,C′-p-phenylen-diformazan[16]), gelöst in 250 ccm Aceton, wurde der Reduktion mit 3 g Natriumdithionit in 50 ccm Wasser unterworfen. Die Zugabe des Reduktionsmittels erfolgte in 3 Portionen; nach

[15]) D. Jerchel und J. Kimmig, Ber. **83**, 277 (1950), s. S. 280.
*) Diese Versuche wurden mit je zwei Mäusen durchgeführt.
[16]) D. Jerchel und H. Fischer, Ann. **563**, 208 (1949).

30 Minuten war die rote Farbe des Formazans verschwunden und die Lösung gelb. Auf etwa 80 ccm wurde nun eingedampft, mit 2 n-NaOH versetzt und ausgeäthert. Nach der Trocknung erfolgte Einleiten von HCl-Gas. So erhielten wir das Hydrochlorid des Amidrazons in Form eines braunen Öls. Nun wurde in Wasser gelöst und mit wäßriger Pikrinsäure das Pikrat des Amidrazons in Form von gelben Nadeln erhalten. Mit viel heißem Wasser konnte anhaftende Pikrinsäure entfernt werden. Schmp. 186—189°.

Zur Zerlegung des Pikrats wurde in 2 n-NaOH gelöst und die Lösung 3-mal mit etwa 30 ccm Äther ausgezogen. Aus dem über Natriumsulfat getrockneten Äther ließ sich das Dihydrochlorid nun in fester Form gewinnen. Nach mehrmaliger Kristallisation aus Alkohol/Äther lagen 70 mg als weiße Kristalle vom Schmp. 227—230° (Zers.) vor. Beim Versetzen der alkoholischen Lösung des Dichlorhydrates mit Kobaltacetat im gleichen Lösungsmittel konnte die Bildung eines tief grünblau gefärbten Kobaltkomplexes beobachtet werden.

$C_{20}H_{20}N_6 \cdot 2\,HCl \cdot H_2O$ (431,3) Ber. C 55,69 H 4,67 N 19,49
Gef. » 55,71 » 5,54 » 18,86

ω-Phenyl-p-diphenyl-formamidrazon

1 g C-p-Diphenyl-N,N'-diphenylformazan[17]) wurde in Aceton, wie vorstehend beschrieben, mit überschüssigem Natriumdithionit reduziert. Die aus dem alkalischen Reaktionsgemisch durch Äther extrahierbare Amidrazonbase ließ sich nach Einleiten von HCl-Gas in Form ihres festen Chlorhydrates gewinnen, welches nach mehrmaliger Kristallisation aus Alkohol/Äther analysenrein war und den Schmp. 117—119° zeigte. Ausbeute 50 mg.

$C_{19}H_{17}N_3 \cdot HCl$ (323,8) Ber. C 70,74 H 5,60 N 12,98
Gef. » 70,52 » 4,50 » 12,76

ω-(p-Tolyl)-p-methylphenyl-formamidrazon

Mittels überschüssigem Natriumdithionit ließen sich 2 g Tritolylformazan, in Aceton/Wasser gelöst, zu Tolyl-methylbenzamidrazon reduzieren. Um diese Reaktion in kurzer Zeit durchzuführen, versetzten wir den Ansatz nach und nach mit etwa 10 ccm 2 n-HCl. Zur Aufarbeitung wurde mit 2 n-Soda alkalisiert, ausgeäthert und aus der über Na_2SO_4 getrockneten ätherischen Lösung 1,05 g Amidrazon-chlorhydrat gewonnen. Kristallisation aus Alkohol/Äther. Schmp. 178—180°. Ausbeute 65% d. Th.

$C_{15}H_{17}N_3 \cdot HCl \cdot {}^1/_2\,H_2O$ (284,8) Ber. C 63,26 H 6,73
Gef. » 63,29 » 6,68

B. Nitroformaldehyd-hydrazone und ihre Hydrierung

ω-Phenyl-benzamidrazon

300 mg Phenylnitroformaldehyd-phenylhydrazon[18]) wurden in 50 ccm 94-proc. Alkohol gelöst und mit 250 mg $Pd/BaSO_4$ (3-proc.) katalytisch hydriert. Nach 90 Minuten waren 3 Mol H_2 aufgenommen. Durch Einleiten von HCl-Gas wurde das Chlorhydrat des

[17]) D. Jerchel und H. Fischer, Ann. **563**, 200 (1949).

[18]) Dargestellt nach E. Bamberger und W. Pemsel, Ber. **36**, 66 (1903), aus Benzaldehyd-phenylhydrazon und Amylnitrit oder nach E. Bamberger, Ber. **33**, 1787 (1900) aus Phenylnitromethan und Phenyldiazoniumacetat.

Amidrazons zunächst als zähflüssiges Öl, nach dem Durchreiben mit Essigester kristallin erhalten. Nadeln aus Alkohol. Schmp. 124°. Pikrat Schmp. 195—196°. Ausbeute an Reinsubstanz 80%.

ω-(p-Tolyl)-benzamidrazon

Entsprechend der Vorschrift von E. Bamberger[18]) wurden 5 g Natriumsalz des Phenylnitromethans in 25 ccm 2 n-NaOH gelöst. Zu dieser Lösung gaben wir langsam in 5 ccm Eisessig gelöstes Tolyldiazoniumchlorid (aus 3,3 g p-Toluidin in 20 ccm HCl). Das Kupplungsprodukt fiel als braunes Öl an, das nach etwa 10 Minuten kristallisierte. 3,5 g **Phenylnitroformaldehyd-tolylhydrazon** wurden nach der Umkristallisation aus Alkohol als rote Nadeln erhalten. Schmp. 111—112°. Ausbeute 40% d. Th.

$C_{14}H_{13}N_3O_2$ (255,3)	Ber. C 65,87	H 5,13	N 16,46
	Gef. » 65,87	» 5,31	» 16,36

3,5 g des Hydrazons wurden gelöst in 150 ccm Alkohol der katalytischen Hydrierung mit Raney-Nickel unterworfen. Das Amidrazon konnte zunächst als Pikrat (3,5 g) vom Schmp. 157—159° isoliert werden. Die Zersetzung des Pikrats mit NaOH führte zur Amidrazonbase; als Hydrochlorid wurde das Amidrazon zur Analyse gebracht; sein Schmp. ließ sich nicht festlegen. Das Hydrobromid zeigte den Schmp. 118—120°. Ausbeute 94% d. Th.

$C_{14}H_{15}N_3 \cdot HCl \cdot {}^1/_2\, H_2O$ (270,7)	Ber. C 62,10	H 6,33	N 15,52
	Gef. » 62,15	» 6,48	» 15,86

ω-(β-Naphthyl)-benzamidrazon

In der für die Tolylverbindung beschriebenen Weise wurde aus 5 g Phenylnitromethan-natrium und einer Diazoniumsalzlösung aus 4,8 g β-Naphthylamin das aus Alkohol/Aceton in roten Nadeln kristallisierende **Phenylnitroformaldehyd-β-naphthylhydrazon** (3,4 g) vom Schmp. 149—150° erhalten. Ausbeute 34% d. Th.

$C_{17}H_{13}O_2N_3$ (291,3)	Ber. C 70,09	H 4,50	N 14,43
	Gef. » 69,97	» 4,75	» 14,28

Die katalytische Hydrierung von 2 g Naphthylhydrazon unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator führte zum Amidrazon. Nach der Reinigung über das Pikrat ließen sich 1,2 g des Amidrazons als Chlorhydrat erhalten, welches nach Kristallisation aus Alkohol/Äther den Zersetzungspunkt 215—217° zeigte. Ausbeute 53% d. Th.

$C_{17}H_{15}N_3 \cdot HCl \cdot 2\, H_2O$ (333,8)	Ber. C 61,16	H 6,04	N 12,59
	Gef. » 61,65	» 4,78	» 12,40

ω-(p-Diphenyl)-benzamidrazon

Aus 5 g Phenylnitromethan-natrium konnten nach Kupplung mit der Diazoniumverbindung aus 6 g Diphenylylamin 3,5 g **Phenylnitroformaldehyd-p-diphenylhydrazon** in roten Kristallen, kristallisiert aus Alkohol, vom Schmp. 132° erhalten werden. Ausbeute 33% d. Th.

$C_{19}H_{15}O_2N_3$ (317,3)	Ber. C 71,97	H 4,77	N 13,24
	Gef. » 71,97	» 5,10	» 13,00

Die katalytische Hydrierung mit $Pd/BaSO_4$ als Katalysator von 3 g des Nitrokörpers ergab 1,5 g über das Pikrat gereinigtes Amidrazon als Chlorhydrat. Nach der Kristallisation aus Alkohol/Äther hatte es den Schmp. 221—223°. Ausbeute 45% d. Th.

$C_{19}H_{17}N_3 \cdot HCl \cdot 1{}^1/_2\, H_2O$ (350,8)	Ber. C 65,04	H 5,17	N 11,98
	Gef. » 65,26	» 5,70	» 12,05

ω-(p-n-Butoxyphenyl)-benzamidrazon

Verwendet man als Kupplungskomponente für 5 g Phenylnitromethan-natrium diazotiertes p-Butoxyanilin in HCl/Eisessig, so erhält man 3,5 g aus Alkohol kristallisiertes **p-Butoxyphenylhydrazon des Nitrobenzaldehyds** mit dem Schmp. 88°. Ausbeute 34% d. Th.

$C_{17}H_{19}O_3N_3$ (313,3)	Ber. C 65,16	H 6,11	N 13,41
	Gef. » 64,67	» 6,12	» 13,22

Durch katalytische Hydrierung (Raney-Nickel) wurden aus 2 g Hydrazon nach der Reinigung über das Pikrat und Umkristallisation aus Alkohol/Äther 1,2 g Amidrazon-chlorhydrat vom Schmp. 209° erhalten. Ausbeute 60%.

$C_{17}H_{21}ON_3 \cdot HCl$ (319,8)	Ber. C 63,84	H 6,93	N 13,14
	Gef. » 63,68	» 6,98	» 13,36

ω-(p-Methoxyphenyl)-benzamidrazon

In gleicher Weise entstanden aus 5 g Phenylnitromethan-natrium durch Kupplung mit diazotiertem p-Anisidin 3 g **p-Methoxyphenylhydrazon des Phenylnitroformaldehyds**, welches aus Alkohol/Essigester kristallisierte, bei 94—95° schmolz. Das Präparat zeigte nach einigen Tagen Zersetzung. Ausbeute 33% d. Th.

$C_{14}H_{13}O_3N_3$ (271,3)	Ber. C 61,98	H 4,83	N 15,50
	Gef. » 60,97	» 4,88	» 15,46

Auch hier führte die Hydrierung des Hydrazons (2 g) mit Raney-Nickel zum Amidrazon, welches als Pikrat isoliert, dann in das Chlorhydrat übergeführt (0,95 g) und aus Alkohol/Äther kristallin mit dem Schmp. 173° erhalten wurde. Ausbeute 46% d. Th.

$C_{14}H_{15}ON_3 \cdot HCl \cdot {}^1/_2H_2O$ (286,7)	Ber. C 58,63	H 5,97	N 14,66
	Gef. » 59,21	» 5,98	» 14,85

ω-(p-Benzyloxyphenyl)-benzamidrazon

Aus 2 g p-Aminophenolbenzyläther konnten nach Diazotierung und Kupplung mit Phenylnitromethan 1,2 g **p-Benzyloxyphenylhydrazon des Phenylnitroformaldehyds** kristallisiert aus Alkohol/Essigester, erhalten werden. Schmp. 123 bis 124°. Ausbeute 39% d. Th.

$C_{20}H_{17}O_3N_3$ (347,4)	Ber. C 69,15	H 4,92	N 12,10
	Gef. » 69,00	» 4,83	» 12,37

Die Hydrierung mit Raney-Nickel als Katalysator ergab aus 1,5 g Nitrokörper 1 g p-Benzyloxyphenyl-benzamidrazon, welches als Chlorhydrat mit dem Schmp. 124° aus Alkohol/Äther kristallin anfiel. Ausbeute 66% d. Th.

$C_{20}H_{19}ON_3 \cdot HCl$ (353,8)	Ber. C 67,88	H 5,70	N 11,88
	Gef. » 66,58	» 5,68	» 12,09

ω-(3,4-Dimethylphenyl)-benzamidrazon

Die katalytische Hydrierung von 4 g Xylylhydrazon des Nitrobenzaldehyds (Schmp. 37°) führte in 45% (2,1 g) Ausbeute zum gesuchten Xylylbenzamidrazon, welches sich als Chlorhydrat aus dem Reaktionsansatz isolieren ließ und den Schmp. 237—238° zeigte. Versetzt man die methanolische Lösung dieses Amidrazons mit alkoholischer Kupferacetatlösung, so fällt eine blaue Komplexverbindung aus.

$C_{15}H_{17}N_3 \cdot HCl$ (275,8)	Ber. C 65,32	H 6,58	N 15,24
	Gef. » 64,84	» 6,39	» 15,48

ω-(p-Aminophenyl)-formamidrazon

Zu der auf 0° gekühlten Lösung von 6,1 g Nitromethan in 60 ccm 2 n-Natronlauge wurde die aus 13,8 g p-Nitroanilin hergestellte und mit 2 n-NaOH neutralisierte Diazoniumsalzlösung hinzugefügt. Nach dem Filtrieren und Kristallisieren (aus Alkohol/Wasser) hinterblieben 1,3 g **p-Nitrophenylhydrazon des Nitroformaldehyds**[19]) vom Schmp. 149° [20]). Ausbeute 6% d. Th.

$C_7H_6N_4O_4$ (211,15)	Ber.	C 39,82	H 2,86	N 23,54
	Gef.	» 39,08	» 3,92	» 25,83

Unter der Katalyse von Raney-Nickel hydriert resultierten aus 1,2 g des Nitrophenylhydrazons 1,4 g ω-(p-Aminophenyl)-formamidrazon (Ausbeute 50% d. Th.) kristallisiert aus Alkohol/Äther mit dem Zersetzungspunkt 190° als sehr hygroskopische kristalline Substanz.

$C_7H_{10}N_4 \cdot 2\,HCl \cdot 2\,H_2O$ (259,1)	Ber.	C 32,44	H 6,22	N 21,62
	Gef.	» 32,22	» 6,18	» 21,63

ω-Phenyl-acetamidrazon

In analoger Weise wie für Phenylnitromethan beschrieben konnten wir aus 10 g Nitroäthan in eiskalter NaOH (5,2 g NaOH in 30 g H_2O) durch Umsetzung mit Benzoldiazoniumchloridlösung (aus 12 g Anilin, 30 g konz. HCl, 2,4 g $NaNO_2$, 45 g krist. Na-Acetat und 2 l Wasser) das Phenylhydrazon des Nitroacetaldehyds in Form von gelben Nadeln nach der Kristallisation aus Alkohol in einer Ausbeute von 8 g (27%) erhalten. Schmp. 134—135° [20]).

Die Hydrierung von 3,5 g dieser Substanz in 60 ccm Alkohol mit Raney-Nickel führte zu 2,5 g aus Alkohol/Äther kristallisiertem Chlorhydrat mit dem Schmp. 119—122°. Ausbeute 65% d. Th.

$C_8H_{11}N_3 \cdot HCl \cdot {}^1/_2H_2O$ (194,7)	Ber.	C 49,36	H 6,73	
	Gef.	» 49,20	» 6,78	

ω-(p-Carbäthoxyphenyl)-formamidrazon

Aus 2 g p-Aminobenzoesäureäthylester konnte nach der Diazotierung in 10 ccm 5n-HCl unter Zusatz von 20 ccm gesättigter Natriumacetatlösung und anschließender Kupplung mit 8 g Nitromethan unter sehr gutem Rühren und Kühlen mit Eis ein rotbraunes Reaktionsprodukt erhalten werden, welches nach Kristallisation aus Alkohol den Schmp. 150° zeigte. Ausbeute 2,3 g = 80% d. Th. (ber. auf Aminobenzoesäureester) an **p-Carbäthoxyphenylhydrazon** des **Nitroformaldehyds.**

$C_{10}H_{11}N_3O_4$ (237,2)	Ber.	C 50.63	H 4,67	N 17,72
	Gef.	» 50,44	» 4,64	» 17,73

Die Hydrierung wurde in Alkohol/Essigester und $Pd/BaSO_4$-Katalysator durchgeführt. So wurde das Hydrazon in fast quantitativer Ausbeute in das Amidrazon übergeführt und als Hydrochlorid isoliert. Schmp. 172—173°.

$C_{10}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (261,7)	Ber.	C 45,89	H 6,16	N 16,06
	Gef.	» 46,05	» 5,99	» 15,76

[19]) O. C. Dermer, J. W. Hutcheson, Proc. Oklahoma Acad. Sci. **23**, 60 (1943) zit. nach C. A. **38**, 2006[3]; Schmp. 159°.

[20]) Schmp. 141° [19]).

O,O'-Tetramethylen-bis[ω-(4-oxy-phenyl)-benzamidrazon]

36 g p-Nitrophenolkalium wurden mit 21,6 g 1,4-Dibrombutan 20 ccm absol. Äthanol und 2 g wasserfreiem Zinkchlorid 8 Stunden auf 160° erhitzt. Mit Äther konnte das Reaktionsprodukt von ausgefallenem Kaliumbromid abgetrennt werden. Der Äther wurde abdestilliert; nach Zugabe von etwa 10 ccm Methanol kristallisierten 5,5 g (Ausbeute 15% d. Th.) **O,O'-Tetramethylen-1,4-bis-p-nitrobenzol.** Schmp. 130°.

$C_{16}H_{16}O_6N_2$ (332,3) Ber. C 57,83 H 4,85 N 8,43
Gef. » 57,41 » 4,40 » 8,11

Durch katalytische Hydrierung unter Verwendung von Raney-Nickel in Alkohol erhielten wir **O,O'-Tetramethylen-bis-(1,4)-p-aminobenzol** in 70-proc. Ausbeute vom Schmp. 126°. Zur Analyse wurde das Dihydrochlorid gebracht.

$C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot 2HCl$ (345,3) Ber. C 55,65 H 6,42 N 8,10
Gef. » 55,53 » 6,15 » 7,96

3,4 g Diamin wurden mit 1,5 g Natriumnitrit in essigsaurer Lösung diazotiert. Die so erhaltene Tetrazoniumsalzlösung ergab nach Versetzen mit der kalten Lösung von 3,2 g Phenylnitromethan-natrium in 10 ccm 2 n-NaOH und 15 ccm Wasser **O,O'-Tetramethylen-bis-(1,4)-p-phenylhydrazon des Phenylnitroformaldehyds** zunächst als Öl, nach stundenlangem Stehen jedoch kristallin werdend. Aus Alkohol/Essigester erhielten wir 1,8 g rote Kristalle vom Schmp. 140°. Ausbeute 15% d. Th.

$C_{30}H_{28}O_6N_6$ (568,6) Ber. C 63,37 H 4,96 N 14,78
Gef. » 63,48 » 5,43 » 15,13

Aus 2 g Dinitroverbindung konnten, in Essigester/Alkohol gelöst und der katal. Hydrierung mit Raney-Nickel unterworfen, 1 g Dichlorhydrat des Tetramethylen-bis-benzamidrazons mit dem Schmp. 170—171° (Zers.) gewonnen werden.

$C_{30}H_{32}O_2N_6 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ (617,6) Ber. C 58,34 H 6,20 N 13,62
Gef. » 58,94 » 6,06 » 14,03

C. Amidrazone aus Iminoäthern

ω-Phenyl-p-chlorbenzamidrazon

10 g p-Chlorbenziminoäther-hydrochlorid (Schmp. 126—129°) wurden in 120 ccm abs. Alkohol gelöst und mit 10 g Phenylhydrazin versetzt. Nach 8-tägigem Stehen konnten nach Versetzen mit 7,5 ccm konz. Salzsäure und 100 ccm Wasser und Abtrennen des gebildeten Formazans 4 g Amidrazon als Chlorhydrat erhalten werden. Kristallisation aus Alkohol/Äther. Schmp. 164—168°.

$C_{13}H_{12}N_3Cl \cdot HCl \cdot {}^1/_2 H_2O$ (281,2) Ber. C 53,62 H 4,85 N 14,43
Gef. » 53,92 » 4,85 » 14,11

Durch Versetzen der methanolischen Lösung des Amidrazon-hydrochlorids mit ebenfalls in Methanol gelöstem Kobaltacetat, erhält man ein Komplexsalz in fast schwarzen Nadeln.

$C_{26}H_{22}N_6Cl_2Co$ (548,3) Ber. C 56,95 H 4,05 N 15,33
Gef. » 54,96 » 3,97 » 13,94

Die Umsetzung des Chloramidrazon-hydrochlorids mit Benzoylchlorid führte zum **3-p-Chlorphenyl-1,5-diphenyl-1,2,4-triazol** mit dem Schmp. 96—98°.

$C_{20}H_{14}N_3Cl$ (331,8) Ber. C 72,39 H 4,25 N 12,67
Gef. » 72,58 » 4,50 » 13,30

In gleicher Weise wurden erhalten:

ω-Methyl-benzamidrazon. 5 g Benziminoäther-hydrochlorid umgesetzt mit Methylhydrazin[21]) ergaben nach der Kristallisation aus Alkohol/Äther 2 g Methylbenzamidrazon vom Schmp. 185°.

$C_8H_{11}N_3 \cdot HCl$ (189,7) Ber. C 51,75 H 6,52 N 22,64
Gef. » 51,46 » 6,49 » 22,62

ω-n-Dodecyl-benzamidrazon. Aus 5 g Benziminoäther-hydrochlorid und 9 g Dodecylhydrazin[22]) erhielten wir 1 g über das Pikrat gereinigtes und aus Alkohol-Äther kristallisiertes Dodecylbenzamidrazon-chlorhydrat vom Schmp. 84—86°.

$C_{19}H_{33}N_3 \cdot HCl$ (357,9) Ber. C 63,75 H 10,14 N 11,74
Gef. » 64,38 » 9,60 » 11,44

ω-Phenyl-benzyl-formamidrazon. Aus 15 g Phenyl-acetiminoäthyläther-hydrochlorid[23]) entstanden 8 g Amidrazon-chlorhydrat (neben 6 g N,N'-Diphenyl-C-benzylformazan). Kristallisation aus Wasser. Schmp. 223°. Schmp. der in beinahe schwarzen Kristallen anfallenden Kobaltkomplexverbindung 168—170°.

$C_{14}H_{15}N_3 \cdot HCl$ (261,7) Ber. C 64,24 H 6,16 N 16,09
Gef. » 63,91 » 5,84 » 15,90

ω-p-Chlorphenyl-benzamidrazon. Aus 5 g Benziminoäthyläther-hydrochlorid und p-Chlorphenylhydrazin wurden 2 g Chlorphenylamidrazon-chlorhydrat vom Schmp. 162—164° erhalten. Schmp. der daraus erhaltenen Amidrazonbase 113—115°.

$C_{13}H_{12}N_3Cl \cdot HCl \cdot {}^1/_2\,H_2O$ (281,2) Ber. C 53,62 H 4,85
Gef. » 53,57 » 4,97

ω-Phenyl-p-n-butoxybenzamidrazon. Durch katalytische Hydrierung von 5 g p-Butoxynitrobenzol[24]) konnte in 90-proc. Ausbeute das Chlorhydrat des **p-Aminobutoxybenzols** mit dem Schmp. 130—132° erhalten werden.

$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ (201,7) Ber. C 59,16 H 8,00 N 6,95
Gef. » 59,55 » 7,94 » 7,05

25 g der Butoxyaminoverbindung wurden in 150 ccm konz. HCl und 250 ccm Wasser gelöst, abgekühlt und mit der berechneten Menge an $NaNO_2$ diazotiert. Die so erhaltene Diazoniumsalzlösung wurde innerhalb 15 Minuten zu einer auf 60° erwärmten CuCN-Lösung (aus 75 g $CuSO_4 \cdot 7\,H_2O$ in 300 ccm Wasser und 50 g KCN in 150 ccm Wasser) gegeben. Nach 15 Minuten langem Erhitzen auf 100°, anschließender Wasserdampfdestillation und Ausschütteln mit Äther ließen sich 16 g **p-Butoxybenzonitril** mit dem Sdp. 240—244° darstellen.

$C_{11}H_{13}NO$ (175,2) Ber. C 75,40 H 7,48 N 8,00
Gef. » 75,57 » 7,38 » 8,09

In üblicher Weise konnte daraus das **Iminoäthyläther-hydrochlorid** (Schmp. 117°, Ausbeute 60%) gewonnen werden. Die Umsetzung von 3 g Iminoäther-hydrochlorid mit Phenylhydrazin ergab 500 mg aus Alkohol/Äther kristallisiertes Phenyl-butoxy-benzamidrazon mit dem Schmp. 183—184°.

$C_{17}H_{21}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$ (337,8) Ber. C 60,43 H 7,16 N 12,44
Gef. » 60,08 » 9,09 » 12,74

---

[21]) G. v. Brüning, A. **253**, 7 (1889).
[22]) O. Westphal, Ber. **74**, 759 (1941).
[23]) G. Luckenbach, Ber. **17**, 1421 (1884).
[24]) Darstellung nach der bei R. Kuhn und D. Jerchel, Ber. **73**, 1100 (1940) für langkettige Alkyläther beschriebenen Weise. C. Weygand und R. Sabler, J. pr. **155**, 332 (1940).

ω-(p-Chlorphenyl)-p-chlorphenyl-formamidrazon. Die Umsetzung von 6 g p-Chlorbenziminoäther-hydrochlorid mit 8 g p-Chlorphenylhydrazin-hydrochlorid in 60 ccm Alkohol führte zu 2 g analysenreinem, aus Wasser/Alkohol kristallin erhaltenem Amidrazon-chlorhydrat vom Schmp. 182—183°.

$C_{13}H_{11}N_3Cl_2 \cdot HCl \cdot {}^1/_2\, H_2O$ (325,6)	Ber.	C 47,94	H 4,02	N 12,91
	Gef.	» 48,02	» 4,09	» 12,28

ω-(2,4-Dichlorphenyl)-benzamidrazon. Aus 10 g Benziminoäthyläther-hydrochlorid und 17 g 2,4-Dichlorphenylhydrazin erhielten wir nach 8-tägiger Einwirkung in abs. Alkohol nach Abtrennung von mitentstandenem Formazan 4,5 g des in weißen Blättchen als Chlorhydrat kristallisierenden Amidrazons. Schmp. 260—261° (Zers.).

$C_{13}H_{11}N_3Cl_2 \cdot HCl$ (316,6)	Ber.	C 49,31	H 3,82
	Gef.	» 49,60	» 4,21

Die Amidrazonbase läßt sich in analysenreiner Form aus dem Chlorhydrat erhalten. Sie kristallisiert aus Methanol/Wasser in Nadeln vom Schmp. 115°.

$C_{13}H_{11}N_3Cl_2$ (280,2)	Ber.	N 15,00
	Gef.	» 15,07

ω-Phenyl-p-methoxybenzamidrazon. 12 g p-Methoxybenziminoäther, gelöst in 120 ccm abs. Äthanol und mit 13 g Phenylhydrazin versetzt, ergaben nach 8 Tagen Reaktionszeit neben mitgebildetem **C-(p-Methoxy-phenyl)-N,N'-diphenylformazan** (Kristallisation aus Alkohol/Aceton, Schmp. 156—158°) 3 g als Chlorhydrat abtrennbares Amidrazon, welches nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol/Äther den Schmp. 125° zeigte.

$C_{14}H_{15}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$ (295,8)	Ber.	C 56,85	H 6,14	N 14,21
	Gef.	» 56,83	» 6,38	» 13,89

ω-Phenyl-2-oxy-4-nitro-benzamidrazon. Die Umsetzung von 3 g 1-Oxy-3-nitro-benziminoäthyläther-hydrochlorid[25]) (Schmp. 198—205°) mit Phenylhydrazin führte zu 1 g Hydrochlorid, welches nach Kristallisation aus Alkohol-Äther den Schmp. 208° hatte.

$C_{13}H_{12}O_3N_4 \cdot HCl$ (308,7)	Ber.	C 50,57	H 4,24	N 18,15
	Gef.	» 50,79	» 4,58	» 17,65

ω-Phenyl-2-oxy-4-amino-benzamidrazon. Die Nitroverbindung wurde in Alkohol mit $Pd/BaSO_4$ (5-proc.) der Hydrierung zugeführt und danach erneut mit HCl-Gas behandelt. In quantitativer Ausbeute konnte das Aminooxyamidrazon als Dichlorhydrat in sehr hygroskopischen Kristallen vom Schmp. 55—60° erhalten werden.

$C_{13}H_{14}ON_4 \cdot 2HCl$ (315,2)	Ber.	C 49,43	H 5,12	N 17,69
	Gef.	» 49,19	» 5,84	» 17,62

[25]) Das als Ausgangsmaterial benötigte 4-Nitro-salizylsäure-nitril wurde nach W. Borsche, Ann. **390**, 7 (1912) dargestellt.

(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg in Verbindung mit den Dr. Schleussner-Fotowerken Frankfurt/M.)

Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid
I. Trimethin-cyanine

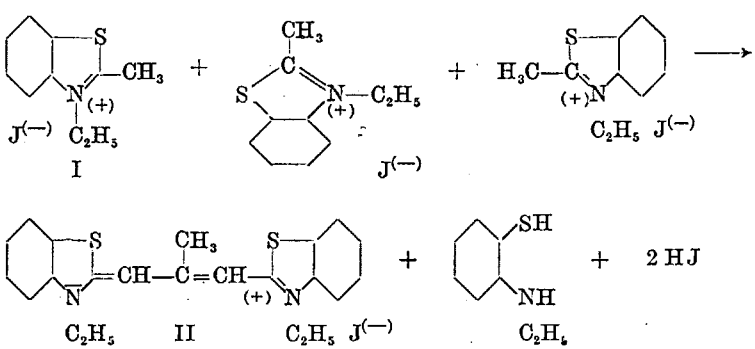
Von *Siegfried Hünig*

(Eingelaufen am 31. Juli 1951)

A. Allgemeines

Formamid stellt bekanntlich ein Lösungsmittel dar, das sich wegen seines Lösungsvermögens für organische und anorganische Salze zur Umsetzung polarer Verbindungen vorzüglich eignet. Aus diesem Grunde wollten wir es verwenden, um Reaktionen mit quartären Ammoniumsalzen vom Typ des N-Aethyl-2-methyl-benzthiazoliumjodids (I) durchzuführen.

Zu unserer Überraschung färbte sich die Lösung des in Formamid spielend löslichen Salzes I beim Erwärmen rasch tiefviolett und schied schließlich beim Erkalten blauschwarze Kristallnadeln aus. Es war zu vermuten, daß sich unter dem Einfluß des schwach basischen Lösungsmittels aus 3 Molekülen I meso-Methyl-thiazolpurpur (II) gebildet hatte, wobei das eine Molekül die Methylmethinbrücke



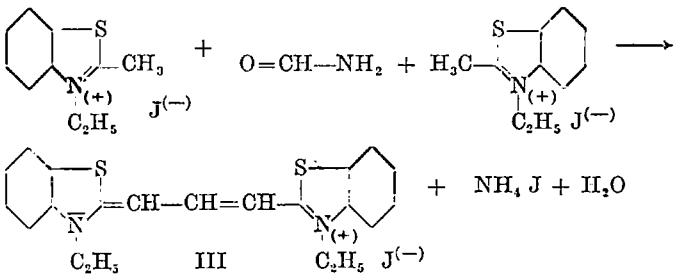
liefert, indem es als quartärer, ringgeschlossener Thio-iminoäther reagiert. Thiazolium- und Oxazoliumverbindungen geben diese Reaktionen so leicht, daß man auf diesem Wege die entsprechenden Trimethin-cyanine synthetisiert[1]). Es ist dies ein Spezialfall der

[1]) Brooker und White, Am. Soc. 57, 547 (1935) und A. P. 2038406, vgl. auch F. P. 774410 und E. P. 439359 (IG.)

sonst angewandten Methode, die Methinbrücke mit Orthoestern, Amidinen, Iminoäthern und deren Thioverbindungen einzuführen[2]).

Allein in unserem Falle zeigte die hohe Ausbeute und das Absorptionsspektrum, daß sich unsubstituierter Thiazolpurpur (III) gebildet hatte.

Damit ist erwiesen, daß die Methinbrücke aus dem Formamid stammt[3]).



Wir haben nun in einer Reihe von Versuchen die Bedingungen und die Anwendungsbreite dieser Kondensationsreaktion untersucht und teilen in dieser und den beiden folgenden Abhandlungen die Ergebnisse mit, die eine neue Synthese der Trimethin-cyanine, Oxonole bzw. Merocyanine ermöglichen.

Wenn auch die Derivate der Ameisensäure reaktiver sind als die der homologen Carbonsäuren, so war selbst beim Formamid nicht ein solches Verhalten zu erwarten, da Säureamide, freie Säuren und deren Salze im Verhältnis zu den obengenannten Derivaten gegenüber aktiven Methylenverbindungen ausgesprochen reaktionsträge sind. Als Besonderheit ist lediglich die Leukartsche Reaktion[4]) des Formamids zu erwähnen, die eine reduktive Aminierung von Carbonylgruppen darstellt. Hier tritt jedoch die Aminogruppe in Reaktion. Schließlich ist als Patent[5]) die Verwendung von Formiaten zur Trimethin-cyanin-synthese beschrieben. Da jedoch hierbei in Essigsäureanhydrid kondensiert wird, verläuft die Reaktion zweifellos nicht über das Formiation, sondern über intermediär gebildetes Ameisensäure-essigsäure-anhydrid.

II. Anwendbarkeit der Methode

Bei der eingehenden Bearbeitung der Reaktion hat sich ein breiter Anwendungsbereich ergeben, der durch drei Fakten eingegrenzt wird:

[2]) Vgl. Zusammenfassung von Götze und Socher, Beih. z. Ver. dtsch. Chemiker. Auszug: diese Ztschr. **53**, 499 (1940).

[3]) DRP. 812944.

[4]) Vgl. Organic Reactions Bd. V, S. 301, Wiley u. Sons, New York 1949.

[5]) DRP. 415534 (I. G.).

1. Reaktionsfähigkeit der Methylen-(bzw. Methyl-)gruppe.
2. Beständigkeit der Methylenkomponente in der Reaktionslösung.
3. Beständigkeit des Kondensationsproduktes in der Reaktionslösung.

Es ist also mit drei nebeneinander laufenden Reaktionen zu rechnen, die sicherlich nicht nur unterschiedliche Geschwindigkeit, sondern auch verschiedene Temperaturkoeffizienten besitzen, so daß durch Zusätze, Reaktionsdauer und Temperatur eine Lenkung möglich erscheint.

Die Durchführung der Reaktion und die Aufarbeitung gestalten sich höchst einfach, da Formamid zugleich als Lösungs- und Kristallisationsmittel dient. Nach einer gewissen Reaktionsdauer bei 110—130°, die jeweils zu ermitteln ist, kristallisiert beim Erkalten das schwerlösliche Farbstoffjodid aus, wenn die Komponente bereits als Jodid vorlag. Die Toluolsulfonate dagegen liefern nur eine intensiv gefärbte Lösung, aus der in der Hitze zugesetztes Ammoniumbromid, Kaliumjodid, Natriumperchlorat usw. (die Salze lösen sich spielend) die entsprechenden Farbsalze in prächtigen Kristallen ausscheiden. Wenn nötig, lassen sich Schmieren mit Benzol oder Äther, mit denen sich Formamid nicht mischt, vorher leicht extrahieren.

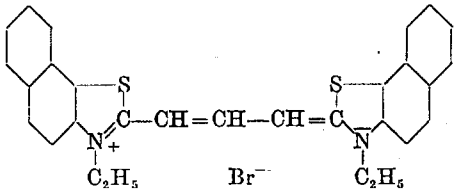
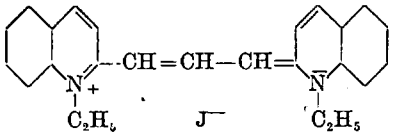
Die Farbstoffe fallen meist sofort rein an, sonst lassen sie sich aus Formamid leicht umkristallisieren, während man von anderen Lösungsmitteln große Mengen benötigt.

Synthesen mit verschiedenen Komponenten

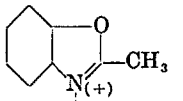
Wie von anderen Synthesen schon zu erwarten war, reagieren N-Äthyl-2-methyl-benzthiazoliumsalze (I) am glattesten. Ausbeuten von über 60% sind hier leicht zu erhalten, während sie beim β-Naphto-thiazol-(IV) und beim Chinaldinderivat (V) wesentlich niedriger liegen, wie Tab. I erkennen läßt. Zugleich sieht man, daß zur Erzielung der günstigsten Ausbeute bei den letzteren beiden Komponenten länger erhitzt werden muß. Die Reaktionsfähigkeit der 2-Methylgruppe nimmt also entsprechend ab. Die Spektren der erhaltenen Farbstoffe stimmen mit denen überein, die auf bisher bekanntem Wege synthetisiert wurden.

Mit Oxazoliumsalzen, auch mit ankondensiertem Benzol- bzw. Naphtalinring, konnte keine Farbstoffbildung erzielt werden. Vielmehr wird der Ring rasch aufgesprengt, wie sich am Beispiel des N-Äthyl-2-methylbenzoxazoliumjodids (VI) zeigen ließ, das glatt zu o-Oxy-äthylacetanilid (VII) aufgespalten wird. Dieses bisher

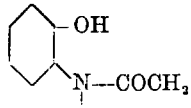
Tab. I
Trimethin-cyanine, dargestellt mit Formamid bei 130°.
Optimale Ausbeuten und Reaktionszeiten.

III	Formel S. 100	2 Stunden	64%
IV		4 Stunden	30%
V		8 Stunden	12%

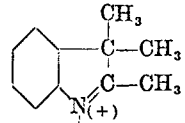
unbekannte Anilid bildet sich leicht durch Acetylieren von N-Äthyl-o-aminophenol, wenn man das zunächst erhaltene Phenolacetat mit Alkali verseift.



VI C_2H_5 $J^{(-)}$



VII C_2H_5



VIII C_2H_5 $J^{(-)}$

Auch N-Äthyl-trimethylindoleninium-jodid (VIII) bildet keine Spur Farbstoff, sondern wird zu einem nicht näher untersuchten Öl gespalten.

Mit N-Alkyl-benzimidazolium- und -benzselenazoliumsalzen versagt die Reaktion ebenfalls.

Auch hier beeinflußt, wie bei anderen Synthesen, das Anion der Ausgangssalze den Verlauf der Reaktion. Die Toluolsulfonate geben etwas höhere Ausbeuten als die Jodide (vgl. Tab. III, Nr. 6 u. 8).

Einfluß der Temperatur. Unterhalb 100° verläuft selbst mit N-Äthyl-2-methylbenzthiazoliumsalzen die Farbstoffbildung zu langsam. Bei 150° wiederum beginnt Formamid sich zu zersetzen. Arbeitet man bei 150°, so verläuft die Kondensation naturgemäß rasch, aber auch die Zersetzungsgeschwindigkeit der Komponenten und des Farbstoffes steigt erheblich. Bei 110° dagegen sind diese Nebenreaktionen soweit zurückgedrängt, daß trotz der erforderlichen langen Reaktionszeit hohe Ausbeuten erzielt werden. Für praktische Zwecke kondensiert man am besten bei 130°. Tab. II gibt die Ausbeuten bei verschiedenen Temperaturen nach den günstigsten Umsatzzeiten wieder.

Tab. 2
Reaktion von N-Äthyl-2-methyl-benzthiazolium-p-toluolsulfonat mit Formamid

Temp.	Reaktionszeit	Ausbeute an Thiazolpurpurjodid
110°	10 Stdn.	65%
130°	2 Stdn.	64%
150°	25 Min.	58%

Einfluß der Reaktionszeit. Hier verhalten sich die einzelnen Komponenten verschieden, je nach der Reaktionsfähigkeit der 2-Methylgruppe und der Empfindlichkeit der Komponente und des entsprechenden Farbstoffs. Nr. 1, 5, 8 und 10 der Tab. III geben diese Verhältnisse wieder. Thiazolpurpur (Nr. 1) und β-Naphtothiazolpurpur (Nr. 5) zersetzen sich bei längerer Reaktionsdauer erheblich, während die geringe Reaktivität der N-Äthylchinaldinium-Salze (Nr. 8 und 10) eine lange Reaktionszeit erfordern, um überhaupt in nennenswerter Menge Farbstoff zu bilden.

Einfluß von Zusätzen. Von einer Reihe von Verbindungen zeigen nur wenige einen deutlichen Einfluß auf die Reaktion. Besonders auffällig ist die hemmende und zugleich stabilisierende Wirkung des Ammonchlorids (Tab. III, Nr. 2), die uns bei der Merocyanin-

Tab. 3
Farbstoffkondensation mit Formamid bei 130°

Nr.	Komponente	Farbstoff	% Ausbeute an Farbstoff nach Stunden			
			1	2	4	8
1	N-Äthyl-2-methyl-benzthiazolium-p-toluolsulfonat	III	45	64	53**	43*
2	Desgl. +2 Mol NH_4Cl	III	11	26	49	57
3	Desgl. +4 Mol. Phenylisocyanat	III	18	26	43	48
4	Desgl. +4 Mol. Acetanhydrid .	III	25	32	27	28
5	N-Äthyl-2-methyl-β-naphtothiazolium-p-toluolsulfonat . . .	IV	24	29	30	0
6	Desgl. +2 Mol Diacetamid . .	IV	—	37	30	33*
7	Desgl. +1 Mol KOCN	IV	34	31	13	12*
8	N-Äthyl-chinaldinium-p-toluolsulfonat	V	3	5	10	12*
9	Desgl. +1 Mol KOCN	V	3	10	8	8*
10	N-Äthyl-chinaldiniumjodid . .	V	0	3	8	8*
11	Desgl. +1 Mol KOCN	V	10	13	13	15*
12	Desgl. +2 Mol Na-Acetat . . .	V	3	2	0	0

* Nicht völlig rein.
** 3 Stunden.

Synthese[6]) sehr zustatten kam. Wahrscheinlich wird hier die spezifische Wirkung des Anions durch den puffernden Einfluß des zugesetzten Salzes noch unterstützt. Diacetamid erhöht die Ausbeute und schützt vor allem den gebildeten Farbstoff vor Zersetzung bei längerem Erhitzen (Tab. III, Nr. 6). Hier vereinigt sich zweifellos das Vermögen, Wasser zu binden (durch hydrolytische Abspaltung einer Acetylgruppe) mit der Pufferwirkung der entstandenen Essigsäure. Basische Zuschläge verhindern zum Teil die Reaktion ganz (Kaliumcarbonat) oder wirken stark zersetzend, wie z. B. wasserfreies Natriumacetat (Tab. III, Nr. 12). Eine Ausnahme bildet Kaliumcyanat, welches die Farbstoffbildung beschleunigt und eine schwache Schutzwirkung entfaltet (Tab. III, Nr. 7, 9, 11). Auch hier wirken vermutlich der sehr schwach basische Charakter und die Verseifbarkeit der Cyansäure zusammen.

Wasser wirkt stark hemmend. Setzt man es von vornherein zu, so verzögert es die Farbstoffbildung stark bzw. verhindert sie ganz. Deshalb muß das bei den Versuchen verwendete Formamid vorher durch Vakuumdestillation entwässert werden.

Ersatz des Formamids. Es liegt nahe, auch andere Amide zur Synthese zu benutzen. Doch bereits Acetamid versagt. Selbst bei 210° tritt mit dem reaktiven N-Äthyl-2-methyl-benzthiazolium-p-toluolsulfonat eine nur durch die Violettfärbung erkennbare Farbstoffbildung ein, die zudem wahrscheinlich auf Selbstkondensation zurückgeht. Auch mit Dimethylformamid verläuft die Kondensation sehr langsam, doch erhält man nach 8 Stunden bei 130° 49% unsubstituierten Thiazolpurpur. Die Nebenreaktionen treten dabei zurück. Kaliumcyanat beschleunigt auch hier stark, ohne die Maximalausbeute zu erhöhen. Dimethylformamid bietet also hier keinen Vorteil, doch ist es zum Umkristallisieren stark polarer Farbstoffe vorzüglich geeignet, desgleichen als Lösungsmittel für aktive Methylverbindungen bei anderweitigen Reaktionen. Andere N-substituierte Formamide, z. B. Formanilid, stehen ebenfalls in ihrer Reaktivität weit hinter der Stammverbindung zurück.

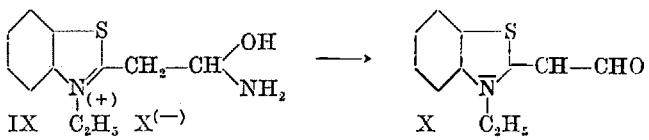
Chemismus der Methinbrückenbildung

Hierüber läßt sich nicht viel sagen, zumal in dem schwach basischen Milieu die zunächst entstehende Verbindung aus aktiver Methylverbindung und Formamid 1:1 nicht zu fassen ist, sondern sofort zum Farbstoff weiter reagiert. Deshalb lassen sich auch nur symmetrische Trimethin-cyanine gewinnen.

Aus der Reaktionsbereitschaft des Dimethylformamids und dem Versagen des Acetamids darf man schließen, daß eine primäre

[6]) Vgl. A. **574** (1951).

Addition des reaktiven Methyls an die Formylgruppe erfolgt. IX wird sich in X verwandeln, aus dem durch Kondensation mit einem zweiten Mol von I der Farbstoff III sich bildet.



IX C_2H_5 $X^{(-)}$ X C_2H_5

Herrn Dr. P. Kainrath danke ich für die Unterstützung der Arbeit, Herrn W. Brenninger für seine geschickte Hilfe.

Beschreibung der Versuche

Die Kondensationen wurden im Siedebad (Toluol 110°, Chlorbenzol 130°) durchgeführt. Von den Reihenversuchen werden nur charakteristische Beispiele angegeben. Die Absorptionsspektren der Farbstoffe in Methanollösung wurden im Zeiss-Ikon-Spektro-densographen durchgemessen und nach Möglichkeit mit auf bekanntem Wege hergestellten Farbstoffen verglichen.

Bis-(3-äthyl-benzothiazol-2)-trimethincyanin-jodid (III) *(Thiazolpurpur)*

a) 1,7 g 3-Äthyl-2-methyl-benzthiazolium-p-toluolsulfonat und 8 ccm Formamid werden 10 Stunden auf 110° erhitzt. In die heiße Mischung wird 1 g Kaliumjodid eingerührt. Beim Erkalten fällt der Farbstoff in prächtigen, stahlblauen Nadeln aus. Sie werden mit wenig Formamid, dann 50-proc. Formamid und Wasser nachgewaschen. Der trockene Niederschlag wird zur Entfernung weniger, oberflächlich anhaftender Schmieren mit Benzol gewaschen. Ausbeute 0,77 g (65,2% d. Th.) AM = 555 mμ.

b) Das Reaktionsgemisch wie unter a) wird 2 Stunden auf 130° erhitzt und wie oben aufgearbeitet. 0,76 g Thiazolpurpur-jodid in stahlblauen Nadeln (64% d. Th.).

c) 1,5 g Jodid von I und 7,5 ccm Formamid werden 30 Min. auf 150° erhitzt. Beim Erkalten fallen lange, wohlausgebildete Nadeln des Farbstoffs aus. Sie werden mit wenig Formamid, dann 50-proc. Formamid und Wasser nachgewaschen. Ausbeute 0,63 g (52,8% d. Th.).

d) 0,86 g p-Toluolsulfonat von I und 0,25 g Ammonchlorid werden mit 4 ccm Formamid 8 Stunden auf 130° erwärmt. Es wird heiß mit 0,5 g Kaliumjodid gefällt und wie unter a) aufgearbeitet. 0,35 g stahlblaue Nadeln (57% d. Th.).

Bis-(3-äthyl-β-naphtothiazol-2)-trimethincyanin-bromid (IV) *(β-Naphtothiazolpurpur)*

a) 1,0 g 2-Methyl-3-äthyl-β-naphtothiazolium-p-toluolsulfonat werden in 5 ccm Formamid 4 Stunden auf 130° erhitzt. Die erkaltete, tiefblauviolette Reaktionsmischung wird durch Extraktion mit Aether von bräunlichen Schmieren befreit; dann werden bei 100° 2 g Ammonium-bromid eingerührt. Es scheiden sich dunkelblaue Farbstoffkristalle ab, die mit 50-proc. Formamid und Wasser nachgewaschen werden. Ausbeute 0,20 g (29% d. Th.). AM = 600 mμ.

b) Genau wie unter a), aber unter Zusatz von 0,2 g Kaliumcyanat und einstündigem Erhitzen auf 130°. Man erhält 0,23 g (34% d. Th.) reines Farbstoffbromid.

c) Genau wie unter a), aber unter Zusatz von 0,5 g Diacetamid 2 Stunden auf 130° erhitzt. Es entstehen 0,25 g (37% d. Th.) Farbstoffbromid.

Bis-(1-äthyl-chinolin-2-)-trimethin-cyaninjodid (V)

a) 0,86 g N-Äthyl-chinaldinium-p-toluolsulfonat werden in 4 ccm Formamid 8 Stunden auf 130° erhitzt. Man fällt heiß mit 0,5 g Kaliumjodid. Die grün glänzenden Kristalle werden nach dem Abkühlen abfiltriert und mit 50-proc. Formamid und Wasser nachgewaschen. Ausbeute 0,07 g (12% d. Th.). AM = 610 (555) mμ.

b) 0,75 g N-Äthyl-chinaldinium-jodid und 0,22 g Kaliumcyanat werden in 4 ccm Formamid 8 Stunden auf 130° erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich das Trimethincyanin-jodid ab, das wie unter a) isoliert und zuletzt durch Waschen mit Essigester von oberflächlich anhaftenden Schmieren befreit wird. Ausbeute 0,09 g (15% d. Th.).

N-Äthyl-, N-acetyl-o-aminophenol (VII)

a) 0,72 3-Äthyl-2-methyl-benzoxazoliumjodid werden in 4 ccm Formamid auf 130° erhitzt. Die Lösung färbt sich rasch orange und hellt sich bald nach blaßgelb auf. Beim Abkühlen fällt nichts aus, und auf Zusatz von 10 ccm Wasser erscheinen langsam farblose Kristallnadeln. Sie werden abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Ausbeute 0,30 g, Schmp. 132°. Die Spaltung ist bereits nach einer Stunde vollkommen. Die Verbindung zeigt mit der nachstehend beschriebenen keine Schmp.-depression.

$C_9H_{13}O_2N$	Ber.	C 66,80	H 7,79	N 7,79
	Gef.	» 66,81	» 7,70	» 7,88

b) 3,5 g N-Äthyl-o-aminophenol-hydrochlorid und 3,0 g wasserfreies Kaliumacetat werden mit 8 g Essigsäureanhydrid 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit etwas Wasser verdünnt und vorsichtig mit konz. Natronlauge versetzt, bis das zunächst ausgeschiedene Öl in Lösung geht und bleibende alkalische Reaktion auftritt. Man macht mit konz. Salzsäure kongosauer, wobei Kristalle ausfallen, die aus Wasser umkristallisiert werden. 2,5 g farblose Stäbchen vom Schmp. 133°. Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung 132°.

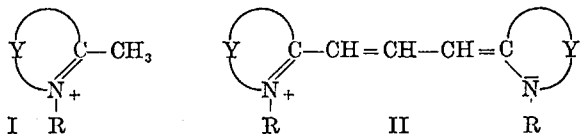
Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid II. Oxonole

Von *Siegfried Hünig*

Wie in der vorangehenden Abhandlung[1]) gezeigt wurde, vermag Formamid mit den reaktiven Methylgruppen zweier Moleküle der allgemeinen Formel I eine Methinbrücke zu schlagen.

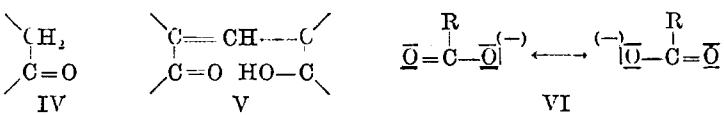
Man kommt so zu Trimethin-cyaninfarbstoffen II, die zu der umfassenden Klasse der Amidiniumfarbstoffe gehören, die sich alle als Vinyloge bzw. Phenyloge des Amidinium-ions (III) betrachten lassen (z. B. Pseudocyanin, Malachitgrün).

[1]) A. 574, 99 (1951).



I II III

In vielen Fällen verknüpft nun Formamid auch solche Verbindungen über eine Methinbrücke, deren Methylengruppe durch eine (bzw. mehrere) Carbonylgruppen aktiviert ist (IV).



IV V VI

Es entstehen dabei die sogenannten Oxonole, Farbstoffe, die das konjugierte System V enthalten. Ihre Anionen sind mesomer und gehören einer allgemeineren Klasse an, die man als Carboxylat-farbstoffe bezeichnen kann, da sie Vinyloge bzw. Phenyloge des Carboxylat-ions VI sind (z. B. Benzaurin, Methin-bis-azetessigester).

Die Darstellung von Oxonolen mit Formamid ist früher schon unternommen worden. Betti und Mundici[2]) beschreiben ohne nähere Versuchsangaben das hellgelbe Oxonol VIII, welches sie aus Phenyl-methyl-pyrazolon und Formamid erhielten. Die Konstitution ergibt sich aus der Identität mit dem durch Ortho-ameisenester erhaltenen Körper[3]).

Später stieß dann Schiedt[4]) erneut auf diese Kondensation, als er die Leuckartsche Reaktion auf Pyrazolone ausdehnen wollte. Er hat eine Reihe von Pyrazolonen und auch das N-Phenyloxindol mit Formamid zu den entsprechenden Oxonolen umgesetzt.

Die Anwendbarkeit der Methode

Bei der Prüfung einer Reihe von aktiven Methylenverbindungen ergab sich auch hier ein ziemlich breiter Anwendungsbereich der Formamidkondensation, der mit den hier mitgeteilten Beispielen bestimmt nicht erschöpft ist. Allerdings tritt auch hier die gleiche Begrenzung wie bei den Trimethin-cyaninen zutage[1]).

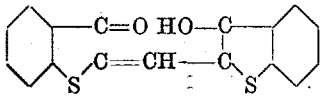
[2]) Gazz. **36** I, 185.
[3]) Claisen A. **297**, 37.
[4]) J. pr. Chem. **157**, 203 (1941).

Praktisch quantitativ bildet sich der altbekannte rotbraune Methinfarbstoff VII[5]) aus 3-Oxythionaphten, der sich in Alkalien intensiv violett löst. Aber auch das schon genannte Pyrazolonoxonol VIII entsteht sehr glatt. Beide Farbstoffe fallen in schönen Nadeln bereits während der Reaktion aus und werden durch bloßes Abfiltrieren isoliert, wobei sie analysenrein zurückbleiben.

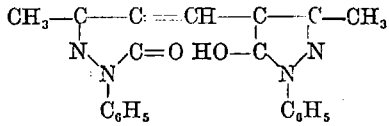
Besonders überraschend ist es, daß sich Formamid in guten Ausbeuten auch mit Rhodanin-Abkömmlingen zu Oxonolen umsetzt, z. B. zu IX und X. Die zur Darstellung von Oxonolen sonst übliche Umsetzung mit Ortho-estern ist auf diese Verbindungen nicht anwendbar, vielmehr muß die Methinbrücke mittels Diphenylformamidin eingeführt werden[6]).

Infolge der empfindlichen Thioketogruppierung, verbunden mit der Notwendigkeit, den stark sauren Farbstoff mit Säure aus der Formamidlösung auszufällen, erhält man zunächst ein Rohprodukt, das chromatographisch nicht einheitlich ist. Durch Umkristallisieren oder einfacher Umfällen kommt man bald zum reinen Farbstoff in den in Tab. I angegebenen Ausbeuten.

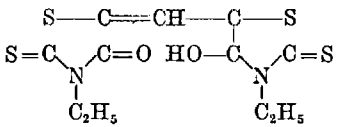
Tab. 1
Oxonole, dargestellt mit Formamid bei 130°.
Optimale Ausbeuten und Reaktionszeiten



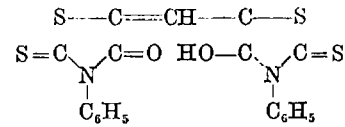
VII 97%, 4 Stunden



VIII 85%, 30 Min.



IX 58%, 8 Stunden



X 56%, 4 Stunden.

Die sauren, rein roten Lösungen der Oxonole IX und X schlagen mit Ag, Hg^{II} und Cu^{II}-Salzen sofort nach Violett um und scheiden bald die entsprechenden schwerlöslichen Salze ab, eine empfindliche Reaktion, die sich auch auf Filtrierpapier gut durchführen läßt und der analytische Bedeutung zukommen dürfte.

Temperatur und Reaktionsdauer. 130° erweist sich hier ebenfalls als günstige Temperatur, bei der die Farbstoff-Kondensation genügend rasch verläuft und Zersetzungsreaktionen noch zurücktreten. Immerhin zeigt sich ein ganz bedeutender Einfluß der Reaktionszeit.

[5]) Friedländer, Kielbasinski, B. **44**, 3100 (1911).
[6]) A. P. 2241238.

Tab. 2
Oxonolausbeuten durch Kondensation in Formamid bei 130°
in Abhängigkeit von der Reaktionszeit

Nr.	Symmetrisches Oxonol aus	Oxonol	% Ausbeute nach Stdn.			
			1	2	4	8
1	3-Oxy-thionaphten	VII	26	69	97	92
2	1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-5	VIII	85***	46	25	0
3	3-Aethylrhodanin	IX	40*	50*	50*	58
4	3-Phenylrhodanin	X	50	56	56	58**

* kristalisiert schlecht ** verunreinigt *** nach 30 Min.

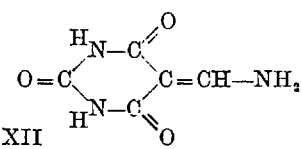
Während die Oxonole VII, IX, X erst nach 4 bis 8 Stunden in der besten Ausbeute entstehen, ist das Oxonol VIII aus Phenyl-methylpyrazolon nach 8 Stunden bereits völliger Zersetzung anheimgefallen (Tab. II, Nr. 1, 3, 4 bzw. Nr. 2). Infolge der sehr reaktiven Methylengruppe werden hier bereits nach 30 Min. bei 130° die höchsten Ausbeuten erhalten.

Zusätze waren bei dem relativ glatten Verlauf der Farbstoffbildung nicht nötig. Im Falle des 3-Phenyl-rhodanins setzte Kaliumcyanat sowohl die Ausbeute an Farbstoff als auch dessen Reinheit herab.

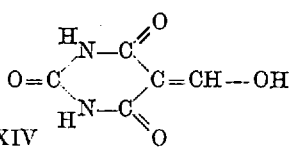
Zwischenstoffe. Genau wie bei der Trimethin-cyanin-Synthese[1]) wird auch hier die Zwischenstufe (1 Methylenkomponente + 1 Formamid) so rasch durchschritten, daß sich nur das symmetrische Oxonol fassen läßt.

Eine sehr bemerkenswerte Ausnahme bilden nun Barbitursäure und Thiobarbitursäure. Kurz nachdem sich diese Verbindungen im heißen Formamid gelöst haben, fällt praktisch quantitativ ein farbloser Niederschlag aus, und lediglich die schwach gelbe bzw. orange Färbung des Formamids läßt eine spurenweise Bildung des erwarteten Oxonols erkennen. Die neuen, auch in anderen Solventien äußerst schwer löslichen Verbindungen stellen 1:1 Kondensate der Formeln XII und XIII dar.

[XIII: S=]



XII



XIV

Das Methin-amin XII (natürlich auch tautomer als Imin formulierbar) haben vor einigen Jahren Papini und Cimmarusti[7]) auf dem gleichen Wege dargestellt. Es löst sich leicht nur in Alkalien, wobei allmählich die Aminogruppe abhydrolysiert wird. Beim Ansäuern mit Essigsäure fallen die sehr schwer löslichen Na- und K-Salze der offenbar stark sauren Oxymethylen-Verbindung XIV aus. XIV wurde von Ridi und Papini[8]) über mehrere Wege her-

[7]) Gazz. **77**, 142 (1947).
[8]) Gazz. **76**, 369 (1946).

gestellt und durch eine Reihe von Derivaten charakterisiert, so daß die Konstitution von XII und XIII festliegt.

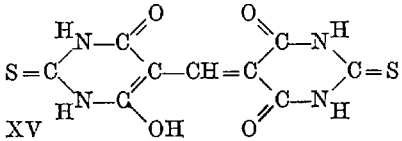
Die völlige Umkehrung des sonst beobachteten Verhaltens bei Barbitur- und Thiobarbitursäure ist sehr auffällig. Vermutlich beruht sie auf einer sehr hohen Bildungsgeschwindigkeit des Primärproduktes XII bzw. XIII, das zudem rasch und fast quantitativ ausfällt. Die weitere Kondensation zum Oxonol kommt also nicht zustande, weil die dazu nötige Methylen-Komponente fehlt und der Zwischenstoff aus der Lösung verschwunden ist. Ob die stabilen Verbindungen XII und XIII mit den sonst nicht faßbaren reaktiven Zwischenverbindungen gleichgesetzt werden dürfen, ist fraglich. Sie könnten auch reaktionsträgere Sekundärprodukte der primär entstehenden Aldehyd-ammoniake sein. Für eine sichere Formulierung der Oxonolbildung haben also XII und XIII keine Beweiskraft.

Die hohe Bildungsgeschwindigkeit und Stabilität der Zwischenverbindungen aus Barbitur- und Thiobarbitursäure schienen eine günstige Grundlage für die Darstellung einheitlicher, unsymmetrischer Oxonole zu bilden. Man brauchte nur eine zweite Methylenkomponente wie Aethylrhodanin, Cyanacetanilid usw. mit den fertigen Zwischenstoffen umzusetzen. Die große Stabilität und Schwerlöslichkeit verhinderte jedoch jeden Umsatz. Auch der Einsatz der Zwischenverbindungen im statu nascendi brachte nicht den gewünschten Erfolg, ganz im Gegensatz zu der in der nachstehenden Abhandlung beschriebenen Merocyanin-Synthese. Wenn auch beim Erhitzen von Barbitursäure und Aethylrhodanin in Formamid zweifellos unsymmetrischer Farbstoff gebildet wurde, so war er doch noch mit viel Zwischenverbindung XII verunreinigt. Eine befriedigende Auftrennung ließ sich infolge der sehr schlechten Löslichkeitseigenschaften aller dieser Barbitursäureabkömmlinge nicht erzielen.

Diese Verhältnisse änderten sich, als die Kondensation in Dimethylformamid durchgeführt wurde. Die Lösung von Barbitursäure in Dimethylformamid färbt sich beim Kochen unter Rückfluß bald gelb und scheidet allmählich einen schwach gelblichen Niederschlag aus. Dieser enthält das Dimethylaminsalz der Methin-bis-barbitursäure. Diese starke Säure haben kürzlich H. Gysling und A. Schwarzenbach[9]) durch Kochen von Barbitursäure mit Ameisensäure dargestellt. Unser Rohprodukt stimmt in seinem Verhalten ganz damit überein, jedoch gelang uns die völlige Reinigung über das schwerlösliche Natriumsalz nicht. Dazu muß das Rohprodukt schon ziemlich rein sein, wie bereits die Schweizer Autoren fanden. Entsprechend verhält sich Thiobarbitursäure. Beim Kochen in

[9]) Helv. **32**, 1484—1505 (1949).

Dimethylformamid entsteht eine tief rotorange Lösung, aus der das rohe Dimethylaminsalz der Methin-bis-thiobarbitursäure (XV) mit Aceton abgeschieden werden kann. Auch hier konnten wir infolge der sehr ungünstigen Löslichkeitseigenschaften die reine Verbindung nicht erhalten.



XV

Auch XV wurde in den letzten Jahren dargestellt, und zwar durch Kochen von Thiobarbitursäure mit Orthoameisenester in Essigsäureanhydrid[10]).

Beschreibung der Versuche

Die beschriebenen Kondensationen wurden bei 130° im Chlorbenzolsiedebad durchgeführt. Von den methanolischen Lösungen der Farbstoffe wurden Spektren im Zeiss-Ikon-Spektrodensographen aufgenommen.

Bis-(3-oxo-dihydro-thionaphten-2)-methin-oxonol[5]) (VII)

0,38 g 3-Oxythionaphten werden in 5 ccm Formamid 4 Stunden auf 130° erhitzt. Aus der blauvioletten Lösung scheiden sich beim Abkühlen rotbraune Nadeln des reinen Farbstoffes aus. Sie werden abfiltriert und mit Aceton nachgewaschen. Die Verbindung löst sich in Säuren gelb, in Alkali violett und zeigt auch sonst alle Eigenschaften des gesuchten Farbstoffes. AM: 590 mμ.

Bis-(1-phenyl-3-methyl-pyrazolon [5]-4)-methin-oxonol[3]) (VIII)

0,87 g Phenyl-methyl-pyrazolon werden mit 5 ccm Formamid auf 130° erhitzt. Die klare gelbe Lösung erstarrt schon nach wenigen Minuten durch Abscheidung langer orangegelber Nadeln. Nach 30 Min. Erhitzung wird die abgekühlte Lösung abgesaugt und mit 50-proc. Formamid und Wasser nachgewaschen. Ausbeute 0,76 g (85% d. Th.) Schmp. 180—181°.

Bis-(3-aethyl-rhodanin-5)-methin-oxonol (IX)

3,2 g N-Aethyl-rhodanin werden in 16 ccm Formamid 8 Stunden auf 130° erhitzt. Die erkaltete tiefviolette Lösung wird mit verd. Salzsäure versetzt, bis die Farbe nach braun umschlägt. Der harzige Niederschlag wird abgetrennt und zweimal mit Wasser, dann so oft mit 5-proc. Ammoniak ausgekocht, bis keine violette Lösung mehr entsteht. Die filtrierten vereinigten Lösungen werden mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, wobei der Farbstoff als rotbraunes Pulver ausflockt und die Lösung nur noch hellgelb gefärbt ist. Der abgesaugte Farbstoff wird mit verd. Salzsäure nachgewaschen. Er darf beim Auflösen mit Ammoniak und erneutem Ausfällen mit Säure keine gefärbte Lösung zurücklassen. Ausbeute 1,90 g (57% d. Th.) AM = 540 (510) mμ.

$C_{11}H_{12}O_2N_2S_4$	Ber.	C 39,10	H 3,68	N 8,44	S 38,6
	Gef.	» 39,52	» 3,50	» 8,10	» 37,8

[10]) Can. Pat. 449834, Chem. Abstr. **1948**, 6685b.

Bis-(3-phenyl-rhodanin-5)-methin-oxonol (X)

0,97 g N-Phenyl-rhodanin werden mit 8 ccm Formamid 2 Stunden auf 130° erhitzt. Beim Einrühren von halbkonz. Salzsäure in die erkaltete Reaktionslösung fällt der Farbstoff als tiefrotbraunes Pulver aus, das abgesaugt und mit verd. Salzsäure nachgewaschen wird. Ausbeute 0,56 g (57% d. Th.).

Er zeigt fast die gleichen Eigenschaften wie der obenstehende Farbstoff. AM: 550 mμ. Der Farbstoff läßt sich auch durch Umkristallisieren aus Eisessig oder durch Chromatographieren aus Aceton an Aluminiumoxyd reinigen.

5-Aminomethylen-thiobarbitursäure-2 (XIII)

0,72 g Thiobarbitursäure werden mit 4 ccm Formamid 1 Stunde auf 130° erhitzt. Kurz nach Erreichen der Temperatur entsteht eine hellorangerote, klare Lösung, aus der kurz danach ein gelblicher Niederschlag ausfällt, der die gesamte Lösung zum Erstarren bringt. Der filtrierte Niederschlag wird mit Formamid und Methanol gewaschen und 5 Stunden in der Trockenpistole bei 110° getrocknet. 0,81 g (100% d. Th.) schwach gelbliches Kristallpulver, unlöslich in den üblichen Lösungsmitteln, löslich in Natronlauge, umkristallisierbar aus sehr viel Wasser oder sehr viel Formamid. Die Verbindung zersetzt sich oberhalb 320°, ohne zu schmelzen.

$C_5H_5O_2N_3S$	Ber.	C 35,10	H 2,92	N 24,56	S 18,71
	Gef.	» 34,82	» 2,91	» 24,19	» 18,71

Reaktionen in Dimethylformamid

a) 3,9 g Barbitursäure werden in 20 ccm Dimethyl-formamid 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aus der intensiv gelben Lösung scheidet sich bald ein blaßgelber Niederschlag ab. Er wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausbeute 2,8 g. Es liegt das rohe Dimethylamin-salz des Bis-(barbitursäure-5)-methinoxonols vor. Löslich in Wasser mit blaßgelber Farbe, auf Zusatz von Natronlauge tiefgelb, auf Zusatz von Kochsalz fällt das schwerlösliche Natriumsalz der Verbindung aus. Völlige Reinigung gelang nicht.

b) 1,44 g Thiobarbitursäure werden mit 8 ccm Dimethylformamid 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Es entsteht eine tief-orangerote Lösung, aus der sich auf Zusatz von 40 ccm Aceton und Stehen über Nacht 1,24 g des rohen Dimethylaminsalzes des Bis-(2-thiobarbitursäure-5)-methinoxonols (XV) ausscheiden. Es löst sich mit oranger Farbe in Wasser, Zusatz von Natronlauge vertieft die Farbe nach orangerot, Zusatz von Kochsalz fällt das schwerlösliche Natriumsalz. Eine völlige Reinigung gelang nicht.

Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid III. Merocyanine

Von *Siegfried Hünig*

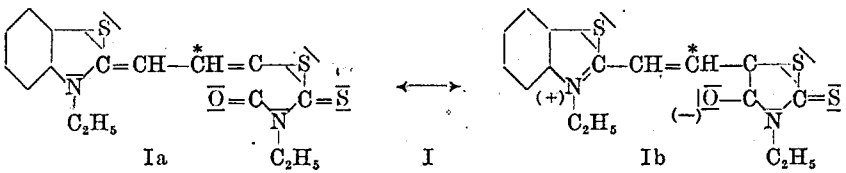
Aus den beiden vorangehenden Abhandlungen[1, 2]) ist zu ersehen, daß sich das Kohlenstoffatom des Formamids als Methinbrücke zwischen zwei geeignete reaktive Methyl- bzw. Methylengruppen einschalten kann, und daß man so zu symmetrischen Trimethin-

[1]) A. 574, 99 (1951).
[2]) Ebenda, S. 106.

cyaninen sowie symmetrischen Oxonolen kommt. In jedem Falle läuft die Kondensation bis zum Farbstoff, ohne daß sich die Verbindung fassen läßt, die zunächst aus 1 Molekül Methylen-Komponente und 1 Molekül Formamid entstehen muß.

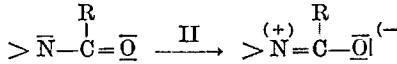
Um so überraschender war es nun, als sich herausstellte, daß sich nicht nur mit Formamid auch unsymmetrische Farbstoffe vom Typ der sogenannten Merocyanine herstellen lassen, sondern daß gerade hier die Anwendungsbreite der Methode am weitesten ist und die Farbstoffausbeuten besonders hoch liegen[3]). Die bekannten Verfahren gliedern die Methinbrücke durchweg mit Hilfe von Orthoestern, Amidinen, Iminoaethern und deren Thioverbindungen ein.

Merocyanine[4]) stellen gleichsam eine Kreuzung zwischen einem Cyanin und einem Oxonol dar. Wie schon Beispiel I erkennen läßt, handelt es sich um nach außen ungeladene, aber stark polare Systeme, die wegen der Energiearmut der quasiaromatischen Grenzform Ib diesen zwitterionischen Zustand anstreben[5]). (Das mit * versehene C-Atom stammt bei unseren Synthesen aus Formamid.)



Ia I Ib

Sie bilden den Hauptanteil einer übergeordneten Klasse, deren Vertreter sich alle als Vinyloge bzw. Phenyloge des Säureamid-Systems (II) auffassen lassen, so daß man sie als Säureamid-Farbstoffe bezeichnen kann (z. B. auch Chinolingelb).



Anwendbarkeit der Methode

Die gegebenen Grenzen für die Einfügung der Methinbrücke durch Formamid[1]) gelten natürlich auch hier, doch sind sie bedeutend weiter gesteckt. In Tab. 1 sind die Formeln der erhaltenen Farbstoffe mit den Ausbeuten bei den günstigsten Reaktionszeiten angegeben. Die schwerlöslichen Farbstoffe kristallisieren bereits während der Reaktion aus. Man filtriert die wohlausgebildeten

[3]) DRP. 812944.

[4]) Vgl. P. Kainrath, Angew. **60**, 36—42 (1948).

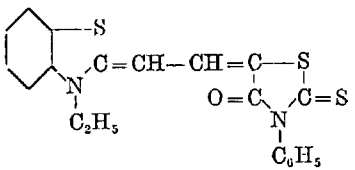
[5]) Dipolmomente in versch. Lösungsmitteln: Kushner und Smyth, Am. **71**, 1401—06 (1949).

Tab. 1

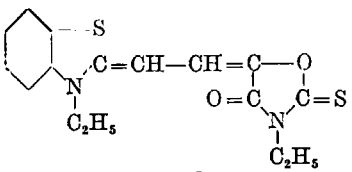
Merocyanine, dargestellt mit Formamid bei 130°. Optimale Ausbeuten und Reaktionszeiten

I Formel oben

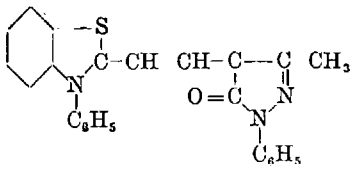
52%, 8 Stunden

II 

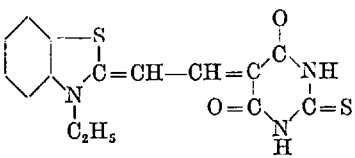
17%, 4 Stunden

III 

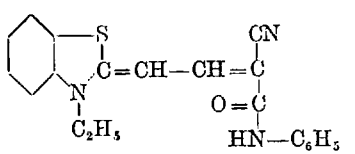
15%, 4 Stunden

IV 

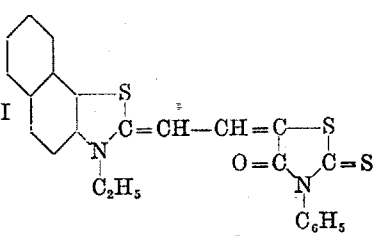
85%, 8 Stunden

V 

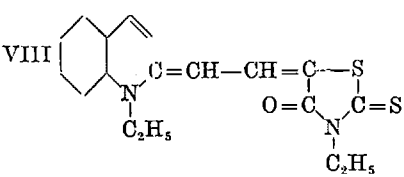
95%, 2 Stunden

VI 

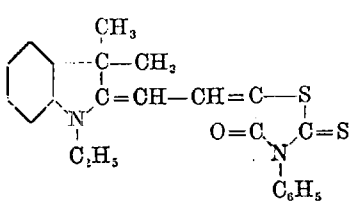
12%, 8 Stunden

VII 

32%, 8 Stunden

VIII 

14%, 8 Stunden

IX 

18%, 4 Stunden

Kristalle ab und wäscht mit Aceton oder Methanol bis zur gleichbleibenden Färbung des Filtrates, wobei die Farbstoffe analysenrein zurückbleiben. Zur Sicherstellung der Konstitution haben wir bei bekannten Farbstoffen die Spektren verglichen; bei unbekannten glauben wir aus den Eigenschaften, den gemessenen Absorptionsspektren und der Bildungsweise mit genügender Sicherheit auf die angegebene Konstitution schließen zu dürfen.

Besonders glatt reagieren vor allem die Kombinationen von Cyanin- und Oxonolkomponente, von denen die letztere allein hohe Oxonolausbeuten liefert. Dazu gehören z. B. 3-Aethyl- und 3-Phenylrhodanin, 1-Phenyl-3-methylpyrazolon-5 und 2-Thiobarbitursäure (vgl. Tab. 1, IV, V, VII).

Zugleich erweisen sich die quartären 2-Methylbenzthiazole wieder als beste Cyanin-Komponenten.

Besonders auffällig ist es, daß selbst mit solchen Komponenten Merocyanine entstehen, die bei der Oxonol- bzw. Cyanin-Synthese versagen[1])[2]). So wird N-Aethyl-trimethyl-indoleninium-jodid bei Erhitzen in Formamid allein rasch zerstört, während in Kombination mit N-Phenyl-rhodanin das Merocyanin IX gebildet wird. Desgleichen läßt sich 2-Thion-3-aethyl-oxazolidon-5 zum Merocyanin III umsetzen, während das entsprechende Oxonol in Substanz nicht zu fassen ist.

Auch offene „Oxonolkomponenten" sind verwendbar: Cyanacetanilid vereinigt sich mit N-Aethyl-2-methylbenzthiazolium-Salz und Formamid zum Merocyanin VI. Beim 3-Oxythionaphten überwiegt die Selbstkondensation zum Oxonol[2]) so stark, daß kein Merocyanin entsteht.

Einfluß der Reaktionszeit. In Tab. 2 sind die unter verschiedenen Bedingungen bei 130° erhaltenen Ausbeuten an Merocyanin in Abhängigkeit von der Reaktionszeit aufgezeichnet. Im allgemeinen werden dabei die höchsten Ausbeuten nach den längsten Umsatzzeiten erhalten. Ist die Farbstoffbildung aber schon eher beendet, so vermindert weiteres Erhitzen in der Formamidlösung praktisch die Ausbeute nicht (Tab. 2, Nr. 4, 5, 8, 9, 10, 13). Bei den in gleicher Weise dargestellten Trimethin-cyaninen[1]) und Oxonolen[2]) liegen die Verhältnisse ganz anders: Hier werden meist die höchsten Ausbeuten viel früher erreicht und fortgesetztes Erhitzen führt in vielen Fällen zur Zerstörung des gebildeten Farbstoffes. In diesem Unterschied drückt sich deutlich die höhere Stabilität der Merocyanine aus, die nur z. T. dadurch bedingt ist, daß die Merocyanine schon während der Reaktion ausfallen. Zugleich ergeben sich hier wichtige Anhaltspunkte für den Chemismus der Reaktion.

Einfluß von Zusätzen. Der einfachste „Zusatz" besteht darin, den Anteil einer der beiden Komponenten zu erhöhen. Dies läßt

Tab. 2
Merocyanin-Ausbeuten durch Kondensation mit Formamid bei 130° in Abhängigkeit von der Zeit

Nr.	Komponenten	Merocyanin Nr. d. Tab. I	Ausbeute in % nach Stdn. 1	2	4	8
1	B*)-p-toluolsulfonat +N-Aethyl-rhodanin 1:1 . .	I	4	15	17	37
2	Wie Nr. 1 + 1 Mol NH_4Br . . .	I	4	8	19	43
3	Wie Nr. 1 + 2 Mol NH_4Cl . . .	I	21	41	50	50
4	B*)-jodid+N-Aethyl-rhodanin 1:1	I	10	17	40	52
5	B*)-p-toluolsulfonat +N-Phenyl-rhodanin 1:1 . .	II	2	8	10	8
6	Wie Nr. 5, aber 1:2	II	5	13	17	12
7	B*)-p-toluolsulfonat +N-Aethyl-2-thion-4-oxo-oxazolidin 1:1	III	6	12	14	18
8	B*)-p-toluolsulfonat +1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-5 1:1	IV	45	75	74	85
9	B*)-p-toluolsulfonat +2-Thiobarbitursäure 1:1	V	88	95	85	93
10	B*)-p-toluolsulfonat +Cyanacetanilid+ NH_4Cl 1:2:2	VI	0	7	19	12**
11	N-Aethyl-2-methyl-β-naphtothiazolium-p-toluol-sulfonat+N-Phenyl-rhoda-nin 1:1	VII	4	15	26	32
12	N-Aethyl-chinaldinium-jodid+N-Aethyl-rhoda-nin 1:1	VIII	—	—	—	14
13	N-Aethyl-2,3,3-trimethyl-indoleniniumjodid+N-Phenyl-rhodanin 1:1	IX	11	16	18	18

sich vor allem dann leicht durchführen, wenn der nun zwangsläufig mitentstehende symmetrische Farbstoff leicht löslich ist, so daß er die Isolierung des Merocyanins nicht stört. Dies trifft z. B. auf N-Phenyl-rhodanin zu, dessen symmetrisches Oxonol im Reaktionsgemisch gelöst bleibt. Wie der Vergleich von Nr. 5 und 6 der Tab. 2 zeigt, erhöht sich durch Verdoppelung des Rhodanin-Anteils die Merocyanin-Ausbeute erheblich.

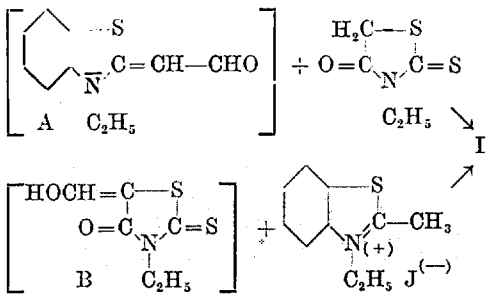
Besonders überrascht der Befund, daß — ganz im Gegensatz zur Cyanin-Synthese[1]) — sich das N-Aethyl-2-methylbenzthiazolium-p-toluolsulfonat wesentlich schlechter als Merocyanin-Komponente

*) B = N-Aethyl-2-methyl-benzthiazolium-. . .
**) nach Umkristallisation.

eignet als das entsprechende Jodid (Tab. 2, Nr. 1 u. 4). Da offenbar Anionen, welche die Cyaninbildung bremsen[1]), günstig wirken, müßte ein Zusatz von Chlorid oder Bromid die Merocyanin-Ausbeute erhöhen. Dies trifft in der Tat zu, wie Nr. 2 und 3 (Tab. 2) im Vergleich zu Nr. 1 erkennen lassen. Vor allem überschüssiges Ammonchlorid bewirkt eine bedeutende Ausbeutesteigerung, wobei zugleich die Kondensationsgeschwindigkeit erheblich ansteigt.

Zum Chemismus der Merocyanin-Synthese

Grundsätzlich ergeben sich zwei Möglichkeiten: Formamid kann sich zunächst entweder mit der Cyanin- (A) oder mit der Oxonolkomponente (B) verbinden; dann kondensiert sich die entstandene Zwischenverbindung mit der nötigen Komponente zum Merocyanin

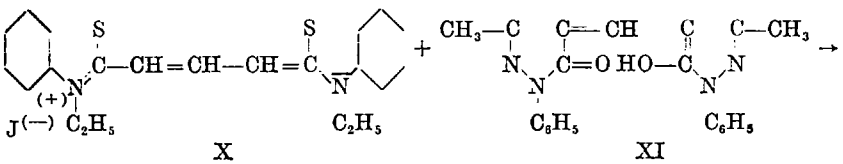


(Es ist auch möglich, daß die nicht faßbare Zwischenstufe anstatt als ω-Aldehyd als Enamin bzw. Imin vorliegt.)

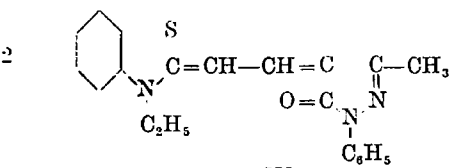
Aus der Ausbeutesteigerung an Merocyanin gerade durch Anionen, welche die Cyanin-Synthese hemmen, folgt, daß der primäre Angriff von der Oxonolkomponente aus (B) erfolgt, da der erste Kondensationsschritt der geschwindigkeitsbestimmende ist, wie aus dem raschen Durchlaufen der Zwischenstufe hervorgeht. Das hemmende Anion hält also lediglich die Cyanin-Komponente über längere Zeit für die Merocyanin-Bildung bereit, während sie ohne Zusatz über die Primärverbindungen A zugleich der Trimethincyaninbildung erliegt. Bei der Synthese des Merocyanins VI wird dagegen bestimmt der Weg über A beschritten. Die Reaktivität des eingesetzten Cyanacetanilids ist so gering, daß es selbst nach 8 Stunden noch teilweise zurückgewonnen werden kann. Die Wahl des Weges hängt also von der relativen Reaktivität der eingesetzten Cyanin- und Oxonol-Komponente ab; die aktivere reagiert zunächst mit Formamid.

Hier muß nun gefragt werden, ob nicht sinngemäß die Zwischenstufe B durch Oxonolbildung abgefangen wird.

Die Antwort ergibt sich aus dem oben schon genannten merkwürdigen Befund, daß die maximalen Merocyanin-Ausbeuten zumeist erst nach Zeiten erhalten werden, nach denen die höchsten Cyanin- bzw. Oxonol-Ausbeuten schon längst übschritten sind und die Zersetzung dieser Farbstoffe stark hervortritt. Dies unterschiedliche Verhalten ist nur verständlich, wenn bereits gebildete Cyanine und Oxonole unter den Reaktionsbedingungen eine nachträgliche Umwandlung zu Merocyaninen erfahren können. In der Tat ließen sich Thiazolpurpurjodid (X) und Bis-(1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolon-4) methin-oxonol (XI) in Formamid zu einem Merocyanin umsetzen, das in allen seinen Eigenschaften mit der Verbindung IV übereinstimmt. Während nach 4 Stunden bei 130° das eingesetzte Thiazolpurpurjodid größtenteils unverändert zurückgewonnen wird, haben sich nach 8 Stunden daneben 41% Merocyanin gebildet.



X XI



IV

Damit erweist sich die Trimethincyanin- und die Oxonol-Synthese im Formamid als reversibel, wie man es von anderen Aldolkondensationen auch kennt; doch gilt dies für die Merocyaninbildung in viel schwächerem Grade. Das geht besonders aus dem genannten Beispiel hervor, da die Ausgangsstoffe X und XI bedeutend schwerer löslich sind als die entstehende Verbindung IV. Der reversible Charakter der Trimethincyanin-Synthesen tritt auch bei den üblichen Verfahren (störend) zutage[6]).

Ob ein Bruchstück von X bzw. XI, das der Zwischenstufe A bzw. B entsprechen mag, nur mit weiterer Cyanin- bzw. Oxonol-Komponente reagieren oder ob es ein intaktes Cyanin- oder Oxonolmolekül unmittelbar angreifen kann, bleibt ungewiß. Neben den beiden direkten Wegen zu A und B entstehen also die Merocyanine noch über die rückläufig gespaltenen Trimethin-cyanine und Oxonole, eine Reaktion, die zweifellos viel langsamer verläuft als

[6]) Vgl.: Zum Problem der Sensibilisierung des Halogensilbers durch Cyaninfarbstoffe von J. Götze und H. Socher; Beih. Z. Ver. dtsch. Chemiker.

die direkte Synthese. Bei hohen Ausbeuten nach kurzer Reaktionszeit (Tab. 2, Nr. 3, 8, 9) ist demnach der direkte Weg, nach langen Reaktionszeiten der indirekte Weg (Tab. 2, Nr. 1, 4, 11) bevorzugt.

Im Falle des Thiazolpurpurjodids und des Oxonoles aus N-Aethylrhodanin gelingt die nachträgliche Umwandlung zum Merocyanin I nicht. Hier scheiden sich schon nach kurzer Reaktionszeit schwerlösliche Kristalle aus, die sich nicht weiter verändern und äußerlich ganz dem erwarteten Merocyanin gleichen. Es liegt aber das Oxonolsalz des Thiazolpurpurs vor, wie sich an der violettroten Lösungsfarbe und den im Spektrum erscheinenden Absorptionsmaxima der beiden Farbstoffe erkennen läßt. Setzt man zur methanolischen Lösung des neuen Salzes Silbernitrat, so fällt bald das violette Salz des Oxonols aus, und es bleibt die reine Farbe des Thiazolpurpurs zurück[7]). Merkwürdigerweise tritt diese Verbindung bei den mitgeteilten Synthesen des Merocyanins I niemals auf, wie die Lösungsfarbe und der Vergleich des Spektrums der erhaltenen Kristalle mit auf bekanntem Wege synthetisiertem Merocyanin I zeigen.

Überblickt man die in dieser und den beiden vorangegangenen Abhandlungen beschriebenen Kondensationen, so erweist sich Formamid gerade bei der Synthese von Trimethin-cyaninen, Oxonolen und Mero-cyaninen als Methinbrückenbildner von erstaunlicher Reaktivität. Dabei läßt sich diese synthetische Methode zweifellos noch auf zahlreiche andere Beispiele dieser als Sensibilisierungs-Farbstoffe wichtigen Verbindungsklassen anwenden. Sie dürfte aber auch in anderen Fällen von Wert sein.

Herrn Dr. P. Kainrath danke ich für die Unterstützung der Arbeit, Herrn W. Brenninger für seine zuverlässige Hilfe.

Beschreibung der Versuche

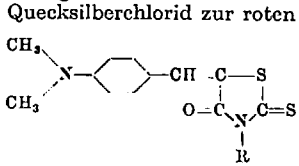
Alle Kondensationen wurden bei 130° im Chlorbenzol-Siedebad durchgeführt. Neben Analysen wurden zur Reinheits- und Identitätsprüfung der erhaltenen Verbindungen die im Zeiss-Ikon-Spektrodensographen in Methanollösung aufgenommenen Spektren herangezogen.

(3-Aethyl-benzthiazol-2)-(3-aethyl-rhodanin-5)-dimethin-merocyanin (I)

a) 0,86 g N-Aethyl-2-methyl-benzthiazolium-p-toluolsulfonat und 0,40 g N-Aethyl-rhodanin werden in 3 ccm dest. Formamid 8 Stunden auf 130° erhitzt. Die erkaltete Reaktionsmischung wird abgesaugt und der Niederschlag mit Aceton nachgewaschen, bis kleine violette Kristalle zurückbleiben. Ausbeute 0,32 g (37% d. Th.). Absorptionsmaximum (AM) 530 mμ.

$C_{16}H_{16}ON_2S_3$	Ber.	C 55,19	H 4,63	N 8,05	S 27,58
	Gef.	» 54,80	» 4,74	» 7,94	» 27,35

[7]) Merocyanine mit N-substituierter Rhodaninkomponente geben dagegen mit Quecksilber- und Silbersalzen lösliche Additionsverbindungen, wie die momentane Farbverschiebung nach Violett auf Zusatz von z. B. Quecksilberchlorid zur roten Lösung von z. B. I zeigt. Dies tut auch das nebenstehende Merocyanin mit R = C_2H_5. Die Verbindung mit R = H ist das empfindliche Feiglsche Reagenz auf Ag^I, Cu^I und Hg^{II}. Die Komplexbildung unter Farbverschiebung ist also unabhängig von der Salzbildung.



b) Genau wie unter a), aber unter Zusatz von 0,25 g Ammoniumbromid. Der Niederschlag wird mit Aceton und Wasser gewaschen. 0,37 g tiefviolette Kristalle (43% d. Th.).

c) Genau wie unter a), aber mit 4 ccm Formamid und 0,26 g Ammoniumchlorid. 0,43 g reine Farbstoffkristalle (49% d. Th.).

(3-Aethyl-benzthiazol-2)-(3-phenyl-rhodanin-5)-dimethin-merocyanin (II)

a) 0,86 g des oben benutzten p-Toluolsulfonats und 0,53 g N-Phenyl-rhodanin werden mit 6 ccm Formamid 4 Stunden auf 130° erhitzt. Der Niederschlag wird mit Aceton bis zum gleichmäßigen hellviolettroten Tone gewaschen, wobei der Farbstoff in kleinen blauvioletten Kristallen rein zurückbleibt. Ausbeute 0,1 g (10% d. Th.).

b) Mit der doppelten Menge Phenyl-rhodanin und 8 ccm Formamid erhält man unter sonst gleichen Bedingungen 0,17 g Farbstoff (17% d. Th.). Die Eigenschaften entsprechen ganz dem mit Aethylrhodanin hergestellten Farbstoff.

(3-Aethyl-benzthiazol-2)-(3-aethyl-2-thion-4-oxo-oxazolidin-5)-dimethin-merocyanin (III)

0,86 g p-Toluolsulfonat und 0,37 g 3-Aethyl-2-thion-4-oxo-oxazolidin werden in 5 ccm Formamid 4 Stunden auf 130° erhitzt. Beim Erkalten der Reaktionslösung fällt der Farbstoff in langen Nadeln aus, die abgesaugt und so lange mit 50-proc. Methanol nachgewaschen werden, bis das Filtrat rein rot abläuft. 0,12 g zinnoberrote Nadeln (15% d. Th.). Die Absorptionsbande steigt von 550 bis 450 mμ und weiter an.

$C_{15}H_{16}O_2N_2S_2$	Ber. C 56,30	H 5,00	N 8,75	S 20,0
	Gef. » 57,50	» 5,13	» 7,95	» 19,9

(3-Aethyl-benzthiazol-2)-(1-phenyl-3-methyl-pyrazolon[5]-4)-dimethin-merocyanin (IV)

0,86 g obigen p-Toluolsulfonats und 0,44 g 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-5 werden in 5 ccm Formamid 2 Stunden auf 130° erwärmt. Aus der tiefroten Lösung scheiden sich bei langsamem Abkühlen rote Kristalle des Merocyanins ab.

Sie werden mit Aceton nachgewaschen, bis dieses in gleichmäßig hellgelbem Farbton abläuft. Ausbeute 0,86 g (75% d. Th.). Aus Alkohol rote Nadeln, Schmp. 218°. AM 490 mμ.

$C_{21}H_{16}O_2N_2S_2$	Ber. C 69,90	H 5,27	N 11,83	S 8,9
	Gef. » 69,26	» 5,47	» 11,83	» 9,1

(3-Aethyl-benzthiazol-2)-(2-thio-barbitursäure-5)-dimethin-merocyanin (V)

0,86 g p-Toluolsulfonat und 0,36 g 2-Thio-barbitursäure werden in 5 ccm Formamid 2 Stunden auf 130° erwärmt. Kurz nach dem Anheizen beginnt der Farbstoff bereits auszukristallisieren. Die tief lachsfarbenen Nadeln werden nachgewaschen, bis das Aceton farblos (!) abläuft. 0,79 g Merocyanin (95% d. Th.). Der Farbstoff ist unlöslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, umkristallisierbar aus viel Formamid (gelbe Lösungsfarbe).

$C_{15}H_{13}O_2N_3S_2$	Ber. C 54,40	H 3,93	N 12,70	S 19,32
	Gef. » 53,30	» 3,97	» 13,34	» 19,20

(3-Aethyl-benzthiazol-2)-(cyanacetanilido)-dimethin-merocyanin (VI)

0,86 g p-Toluolsulfonat, 0,85 Cyanacetanilid und 0,26 g Ammonchlorid werden in 5 ccm Formamid 8 Stunden auf 130° erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wird mit 5 ccm 2 n-Salzsäure versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit warmem Methanol, dem etwas Natronlauge zugesetzt ist, nachgewaschen. Wenn keine weißen Kristalle mehr in dem rotbraunen Niederschlag zu sehen sind und das Filtrat gelblichrot abläuft, wird noch mehrmals mit wenig Methanol nachgewaschen. Der rohe Farbstoff liefert, aus Eisessig umkristallisiert, 0,10 g (12% d. Th.) bläulich schimmernde rote Nadeln. Schmp. 237—238°. Bei 490—470 mμ steiler Anstieg der Absorption.

$C_{20}H_{12}ON_3S$ Ber. N 12,30 Gef. N 12,25

(3-Aethyl-β-naphto-thiazol-2)-(3-phenyl-rhodanin-5)--dimethin-merocyanin (VII)

1,0 g N-Aethyl-2-methyl-β-naphto-thiazolium-p-toluolsulfonat und 0,53 g N-Phenyl-rhodanin werden in 5 ccm Formamid 8 Stunden auf 130° erhitzt. Die Lösung färbt sich bald tiefviolett und scheidet schon in der Hitze kleine violette Kristalle aus. Nach dem Abkühlen werden diese abgesaugt und mit Aceton nachgewaschen, bis die Lösung gleichmäßig schwach rotviolett abläuft. Es bleiben 0,36 g (32% d. Th.) reiner Farbstoff zurück. AM 550 mμ.

(1-Aethyl-3,3-dimethyl-indolenin-2)-(3-phenyl-rhodanin-5)-dimethin-merocyanin (IX)

0,73 g 1-Aethyl-2,3,3-trimethyl-indolenin-jodid und 0,53 g N-Phenyl-rhodanin werden mit 5 ccm Formamid 4 Stunden auf 130° erhitzt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden mit Aceton gewaschen, bis dieses mit rötlich-gelber Farbe abläuft. 0,17 g blaurote Kristalle (18% d. Th.). AM 510 mμ.

$C_{22}H_{22}ON_2S_2$	Ber.	C 67,06	H 5,61	N 7,12	S 16,2
	Gef.	» 67,16	» 5,52	» 7,09	» 15,8

Reaktion von Trimethin-cyaninen mit Oxonolen

1. 0,48 g (1 mMol) Bis-(3-aethyl-benzthiazol-2)-trimethincyanin-jodid und 0,18 g (0,5 mMol) Bis-(phenyl-methyl-pyrazolon)-methin-oxonol werden mit 3 ccm Formamid auf 130° erhitzt. Nach 4 Stunden werden 0,42 g des Cyaninjodids zurückgewonnen. Nach 8 Stunden bleiben aus der abfiltrierten Lösung undeutliche hellrote Kristalle zurück, die noch mit Thiazolpurpurjodid durchsetzt sind (0,45 g). Dieses Kristallgemisch wird solange mit Essigester ausgekocht, bis sich die reinrote Lösung violettstichig zu färben beginnt. Der Rückstand besteht jetzt aus 0,26 g reinem Thiazolpurpurjodid. Aus der eingeengten Essigesterlösung fallen 0,15 g (41% d. Th.) dunkelrote Kristallwarzen aus. Aus Isoamylalkohol zinnoberrote Nadeln vom Schmp. 218°. Identisch mit dem oben beschriebenen Merocyanin IV.

2. 0,49 g Bis-(3-aethyl-benzthiazol-2)-trimethincyanin-jodid und 0,35 g Bis-(3-aethyl-rhodanin-5)-methinoxonol werden mit 13 ccm Formamid auf 130° erhitzt. Die dunkelviolette Lösung scheidet schon bald einen Niederschlag ab, der sich nach 8-stündigem Erhitzen nur wenig vermindert hat, und in die gleichen körnigen dunklen Kristalle mit grünem Oberflächenglanz übergegangen ist, wie das zu erwartende Merocyanin. Die Kristalle sind einheitlich, wie die fraktionierte Auflösung in Formamid zeigt. Sie lösen sich schwer in Methanol mit violetter Farbe und zeigen in verd. Lösung die Absorptionsmaxima der eingesetzten Komponenten. Eine konz. Lösung der Verbindung in Methanol läßt auf Zusatz von Silbernitrat genau wie das eingesetzte Oxonol einen violetten Niederschlag ausfallen. Die restliche Lösung zeigt das reine Spektrum des eingesetzten Thiazolpurpurs. Es liegt also das Oxonolsalz des Cyanins vor.

Über Perchlorierung und Chlorolyse in der Butan- und Pentan-Reihe

Von *Alfred Roedig*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg)

(Eingelaufen am 6. August 1951)

In der homologen Reihe der perchlorierten Paraffine ist als Endglied bisher mit Sicherheit nur das Oktachlor-propan bekannt, während die analogen Fluorverbindungen teilweise schon bis zum Perfluor-hexadecan synthetisiert sind[1]).

Die Schwierigkeiten, welche der Darstellung höherer poly- und perchlorierter Paraffine entgegenstehen, sind altbekannt. Durch erschöpfende Chlorierung ist, wie schon die alten Arbeiten von F. Krafft[2]) und E. Hartmann[3]) zeigen, nur aus den einfachsten Kohlenwasserstoffen der entsprechende Perchlorkohlenstoff zu erhalten. Vielmehr tritt bei längeren Paraffinketten stets eine chlorierende Spaltung (Bildung von Tetrachlor-methan, Hexachloräthan und Oktachlor-propan) oder Cyklisierung (Bildung von Oktachlor-cyclopenten und Hexachlor-benzol) ein. In neuerer Zeit haben E. T. McBee und Mitarb.[4]) sowie H. B. Hass und Mitarb.[5]) die Perchlorierung von Paraffinen bei hohen Temperaturen und Drucken eingehend studiert und für die chlorierende Spaltungsreaktion die Bezeichnung „Chlorinolysis" vorgeschlagen.

Nicht weniger störend als bei der direkten substitutiven Chlorierung der Paraffine macht sich die Chlorolyse bemerkbar, wenn man das Ziel durch Chloraddition an die entsprechenden poly- oder perchlorierten Olefine zu erreichen versucht. Solche Olefine mit einer Kettenlänge bis zu 10 C-Atomen sind durch Kondensation geeigneter einfacher Polychlorverbindungen verhältnismäßig leicht zugänglich, aber die Doppelbindungen haben ihre Reaktivität anscheinend weitgehend eingebüßt.

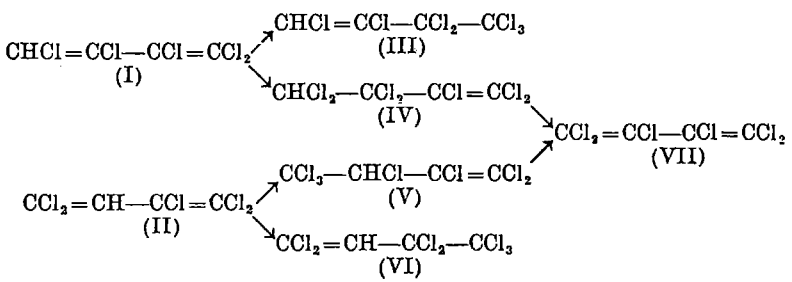
So soll das Pentachlor-butadien nach F. Kaufler[6]) nur bei höherer Temperatur und nur unter Lösung von Kohlenstoffbindungen zu rascher Chloraufnahme fähig sein. Beim Hexachlorbutadien hat zuerst O. Fruhwirth[7]) auf die ausgesprochene Reaktionsträgheit der konjugierten Doppelbindungen hingewiesen und

[1]) Ind. Eng. Chem. **39**, 292—333 (1947).
[2]) B. **9**, 1085 (1876); B. **10**, 801 (1877).
[3]) B. **24**, 1011 (1891).
[4]) Ind. Eng. Chem. **33**, 176 (1941).
[5]) Ind. Eng. Chem. **35**, 317 (1943).
[6]) A. **433**, 48 (1923).
[7]) B. **74**, 1700 (1941).

dafür die sterische Blockierung durch die großen Chloratome verantwortlich gemacht. Über weitere vergebliche Versuche zur Chlorierung des Hexachlor-butadiens berichteten E. T. McBee und R. E. Hatton[8]), sowie J. A. Krynitski und H. W. Carhart[9]), die außer Hexachlor-äthan kein anderes definiertes Reaktionsprodukt isolieren konnten.

Abweichend von den genannten Autoren wurde nun gefunden, daß sich beim Pentachlor-butadien und beim Hexachlor-butadien die Chlorolyse, durch Einhaltung bestimmter Arbeitsbedingungen, weitgehend zugunsten der normalen Chloraddition unterdrücken läßt.

Wir begannen zunächst mit Chlorierungsversuchen am Pentachlor-butadien[10]) (Isomerengemisch I, II), welches nach F. Kaufler[6]) aus Trichlor-äthylen und $AlCl_3$ dargestellt werden kann. Bei 170—200° lagerte dieses unter Belichtung zwar nicht besonders rasch, aber mit ganz guter Ausbeute ein Mol Chlor zu einem Heptachlor-buten vom Sdp. 252° an. Mittels Aluminiumspänen in Äther läßt sich daraus das Pentachlorbutadien zurückgewinnen. Der weiteren Chlorierung unter üblichen Bedingungen widersteht es energisch. Mit alkoholischem Kali spaltet sich ein Mol HCl ab, wobei sich das Hexachlor-butadien (VII) vom Sdp. 210° bildet[11]).



Damit sind zwei von den vier möglichen Formeln des Heptachlorbutens (III—VI) ausgeschlossen. Das Polychlorolefin muß (IV, V entsprechend) noch eine Trichlorvinyl-Gruppe besitzen.

Im Gegensatz zum Pentachlor-butadien ließ sich das Hexachlorbutadien bei 200° im Licht nicht additiv chlorieren. Wir beobachteten lediglich eine langsame Hexachlor-äthan-Bildung, die durch Zusatz von Eisen(III)-chlorid sehr stark beschleunigt wird. Auch bei 0° war die Chlorolyse merklich.

[8]) Ind. Eng. Chem. **41**, 809 (1949).

[9]) Am. Soc. **71**, 816 (1949).

[10]) Die ersten Versuche wurden 1942 gemeinsam mit L. Metz † in der Chemisch-Technischen Reichsanstalt, Berlin, ausgeführt.

[11]) Ein von der Firma Donau-Chemie, Werk Brückl (Österreich) überlassenes Präparat zeigte keinerlei Abweichungen.

Insoweit bestätigten sich also die negativen Ergebnisse der anderen Bearbeiter[7, 8, 9]).

Durch Anwendung von flüssigem Chlor im Einschmelzrohr konnte aber bei Temperaturen von 15—25° eine glatte Addition von zwei Mol Chlor ohne allzu starke Chlorolyse sowohl beim Penta- als auch beim Hexachlor-butadien erzielt werden.

Das Chlorierungsprodukt des Hexachlor-butadiens ist eine schneeweiße, stark zusammenbackende Masse vom Schmp 101°, die den typischen Camphergeruch der Perchlorparaffine besitzt, aber im Gegensatz zum Oktachlor-propan und zum Hexachlor-äthan nicht sublimierbar ist. Nach dem Ergebnis von Analyse und Molekulargewichtsbestimmung kann es sich hier nur um Dekachlor-butan handeln[12]).

Oberhalb 200° zerfällt das Dekachlor-butan rasch in Tetrachloräthylen und Hexachloräthan

$$CCl_3—CCl_2—CCl_2—CCl_3 \longrightarrow CCl_2=CCl_2 + CCl_3—CCl_3.$$

Mit Aluminiumspänen in Äther läßt es sich leicht in das Hexachlor-butadien zurückverwandeln[13]).

Das in analoger Weise durch Addition von flüssigem Chlor an Pentachlor-butadien oder Heptachlor-buten erhältliche Nonachlorbutan (VIII, IX) ist eine ziemlich viskose Flüssigkeit von muffig-campherartigem Geruch, die oberhalb 230° HCl abspaltet und dabei quantitativ in Tetrachloräthylen übergeht. Aluminiumspäne in Äther reduzieren zum Pentachlor-butadien. Mit alkoholischem Kali bildet sich das Oktachlor-buten (X, XI).

$CHCl_2—CCl_2—CCl_2—CCl_3$ (VIII)

$CCl_2=CCl—CCl_2—CCl_3$ (X)

$CCl_3—CHCl—CCl_2—CCl_3$ (IX)

$CCl_3—CCl=CCl—CCl_3$ (XI)

Dasselbe Oktachlor-buten entsteht aus Hexachlor-butadien und flüssigem Chlor bei kürzerer Einwirkungszeit. Es läßt sich zu Hexachlor-butadien reduzieren und zerfällt bei 220—250° glatt in zwei Mol Tetrachlor-äthylen. Erwartungsgemäß addiert es flüssiges Chlor unter Bildung von Dekachlor-butan.

An Nebenprodukten erhält man bei diesen „flüssigen Chlorierungen" Hexachlor-äthan und Oktachlor-propan in wechselnden, aber nicht allzugroßen Mengen. Bei den wasserstoffhaltigen Polychlorolefinen macht sich neben der Chlorolyse auch noch die Substitution (durch Bildung von Dekachlor-butan)

[12]) William T. Miller beschreibt [Am. Soc. **62**, 341 (1940)] ein Dekachlorbutan vom Schmp. 80—81°, das er in Mengen von 0,1 g als eines von zahlreichen Nebenprodukten bei der Fluorierung von 350 g Pentachloräthan erhalten hat. Da der Schmelzpunkt der Millerschen Substanz um 20° tiefer liegt als der für das n-Dekachlorbutan gefundene, dürften die beiden Stoffe wohl nicht identisch sein.

[13]) A. Roedig, A. **569**, 161 (1950).

bemerkbar. Zur Erzielung möglichst guter Ausbeuten an Poly- bzw. Perchlorparaffinen hat sich ein zwei- bis dreifacher Überschuß an Chlor als zweckmäßig erwiesen. Mit berechneten Mengen Chlor bleibt die Reaktion unvollständig, da immer ein Teil des Chlors zur Chlorolyse verbraucht wird.

Über die Struktur bzw. Einheitlichkeit der vom Pentachlorbutadien abgeleiteten Produkte kann noch keine endgültige Aussage gemacht werden. Zur Festlegung einzelner H-Atome und Doppelbindungen in einer perchlorierten Kette gibt es noch keine allgemein brauchbare Methode. Außerdem ist bei den konstitutionell so wenig verschiedenen Isomerenpaaren I—II, IV—V, VIII—IX und X—XI, falls diese im Gemisch vorliegen, die Trennung durch Destillation sehr schwierig.

Nach F. Kaufler[6]) sollte sich das Pentachlor-butadien, den Strukturmöglichkeiten I und II entsprechend, in zwei Fraktionen (Sdp. 193—198° und Sdp. 198—200°) zerlegen lassen. Wir beobachteten zwar bei den ersten Destillationen des Rohproduktes ebenfalls ein größeres Siedeintervall, doch konnten wir dieses auf geringe Beimengungen von 1,1,1,2-Tetrachlor-äthan zurückführen[14]), die leicht mit in die Pentachlor-butadien-Fraktion eingeschleppt werden. Nach vollständiger Abtrennung des Tetrachlor-äthans blieb immer nur eine einheitlich siedende Fraktion vom Sdp. 201—202° übrig[15]).

Wie beim Pentachlor-butadien, so ist auch bei seinen Chlorierungsprodukten und beim Oktachlor-buten eine Aufteilung in mehrere Fraktionen nicht gelungen.

Wir möchten aber trotz der beobachteten Siedepunktskonstanz die strukturelle Einheitlichkeit der genannten Stoffe bezweifeln.

Als vorläufiges Ergebnis von Versuchen, die zur Klärung dieser Frage in Angriff genommen wurden, sei mitgeteilt, daß das Pentachlor-butadien wahrscheinlich zu 70—75% aus dem Isomeren II besteht. Bei der Chlorierung wird die $CCl_2=CH$-Bindung von II leichter abgesättigt als die $CHCl=CCl$-Bindung von I, so daß in den Chlorierungsprodukten das Verhältnis weitgehend zugunsten derjenigen Isomeren verschoben ist, welche das H-Atom an einem Mittelkohlenstoff tragen (V, IX). Im Oktachlor-buten überwiegt daher das symmetrische Isomere (XI) stark, sofern es sich hier nicht ausschließlich um dieses handelt.

Eine Absättigung von reaktionsträgen, perchlorierten Doppelbindungen mittels flüssigen Chlors scheint innerhalb gewisser Grenzen auch bei noch längerkettigen Polychlorolefinen angängig zu sein.

So konnte das Nonachlor-penten (XII) noch recht gut zum Undekachlor-pentan (XIII) chloriert werden.

---

[14]) Die Bildung von 1,1,1,2-Tetrachlor-äthan bei der Darstellung des Pentachlorbutadiens ist F. Kaufler anscheinend entgangen. Indessen haben sowohl H. J. Prins [Rec. **45**, 80 (1926)] als auch E. Müller und C. Höhn [J. pr. chem. (2) **133**, 289 (1926)] das 1,1,1,2-Tetrachlor-äthan durch Anlagerung von HCl an mit $AlCl_3$ aktiviertes Trichlor-äthylen erhalten, womit sich unser Befund erklärt.

[15]) In den Patentschriften des Consortiums f. elektrochem. Industrie C. **1942**, I, 2064, 2195 und C. **1943**, II, 868 ist ebenfalls nur von einem Pentachlor-butadien (Sdp. 202°) die Rede.

$CCl_2{=}CCl{-}CCl_2{-}CHCl{-}CCl_3$ (XII) $CCl_3{-}CCl_2{-}CCl_2{-}CHCl{-}CCl_3$ (XIII)

$CCl_2{=}CCl{-}CCl{=}CCl{-}CCl_3$ (XIV)

Dagegen gelang es beim Oktachlor-pentadien (XIV) bisher nicht, mehr als ein Mol Chlor anzulagern, was sich möglicherweise durch Ringschluß des primär gebildeten Dekachlor-pentens erklärt.

Der Versuch, ein mit dem C_5Cl_{10} aus Oktachlor-pentadien identisches Produkt durch Einwirkung von flüssigem Chlor auf Hexachlor-cyclopentadien oder Oktachlor-cyclopenten darzustellen, um so die Ringnatur zu beweisen, schlug fehl. Anscheinend ist die letzte Doppelbindung der perchlorierten Fünfringe auch mit flüssigem Chlor nur äußerst schwer angreifbar, eine Erfahrung übrigens, die wir in ähnlicher Weise früher schon beim Perchlor-fulven und beim Perchlor-methylen-cyclopenten (γ-C_6Cl_8) gemacht haben[13]).

Als Chlorolyseprodukte waren bei der Chlorierung von XII Hexachlor-äthan und Oktachlor-propan nachweisbar. Bei XIV hatte sich außerdem Dekachlor-butan gebildet.

Die außergewöhnlich große Cyklisierungstendenz der Perchlorolefine mit 5 und 6 C-Atomen läßt sich durch mehrere Literaturhinweise belegen[9, 13, 16, 17]).

In Anbetracht dessen darf man die Aussichten auf einen weiteren Ausbau der homologen Reihe der Perchlorparaffine, selbst bei weitgehender Einschränkung der Chlorolyse, nicht allzu hoch einschätzen.

Beschreibung der Versuche

Ausgangsmaterialien

Pentachlor-butadien wurde nach der von F. Kaufler angegebenen Vorschrift[6]) dargestellt. Aus 1000 g Trichlor-äthylen wurden jeweils 60—80 g 1,1,1,2-Tetrachlor-äthan vom Sdp. 131°/760 mm, n_D^{20} = 1,4832 und 115—125 g Pentachlor-butadien Sdp. 201—202°/760 mm, Sdp. 102—103°/40 mm, Sdp. 59°/0,1 mm, n_D^{20} = 1,5562 erhalten.

Zur Feinfraktionierung wurde eine Mikrodestillierkolonne nach Vigreux von etwa 50 cm Länge mit versilbertem, evakuiertem Mantel benutzt.

Nonachlor-penten, Oktachlor-pentadien, Hexachlor-cyclopentadien und Oktachlor-cyclopenten wurden nach den Angaben von H. J. Prins[16]) gewonnen.

Chlorierung von Pentachlor-butadien

1. mit gasförmigem Chlor: In 60 g Pentachlor-butadien wurden unter Belichtung mit der Vitalux-Lampe bei 200° trockenes Chlor bis zur ungefähren Gewichtskonstanz eingeleitet, was etwa 10 Stunden erforderte. Die Fraktionierung im Vakuum der Ölpumpe lieferte dann 1—7 g unverändertes Pentachlor-butadien

[16]) H. J. Prins, Rec. **57**, 659 (1938); Rec. **65**, 455 (1946); Rec. **68**, 419 (1949).
[17]) E. T. McBee und C. F. Baranauckas, Ind. Eng. Chem. **41**, 806 (1949).

(Sdp. 57—59°/0,1 mm) und 60—66 g Heptachlor-buten (Sdp. 72 bis 75°/0,1 mm). Vor Beginn der Destillation sublimierten 1—3 g Hexachlor-äthan (Schmp. 185° aus Alkohol) in die Kühlfalle ab.

Das reine Heptachlor-buten siedet bei 252°/760 mm unzersetzt. $n_D^{20} = 1{,}5529$.

C_4HCl_7 (297,3)	Ber.	C 16,16	H 0,34	Cl 83,50
	Gef.	» 16,02	» 0,52	» 83,15

2. mit flüssigem Chlor: a) mit einem Chlorüberschuß. 25 g Pentachlor-butadien wurden mit 25 cm³ flüssigem Chlor in einem Bombenrohr eingeschmolzen. Der Rohrinhalt wurde nach Wegnahme des Kältebades (Aceton/Kohlensäure) auf Raumtemperatur gebracht, gut durchgemischt und 24 Stunden in möglichst horizontaler Lage dem Tageslicht ausgesetzt. Im Verlaufe der Reaktion entwickelt sich mitunter ein starker HCl-Druck, so daß beim Öffnen der Rohre (einfrieren in Aceton/Kohlensäure), besonders an warmen Tagen, Vorsicht geboten ist.

Zur Befreiung von Chlor wird unmittelbar nach dem Öffnen trockener Stickstoff bei 50° durch das Reaktionsgemisch geleitet.

Die Vakuumdestillation bei 0,1 mm ergab als leicht flüchtiges Sublimat etwa 2 g Hexachlor-äthan (Schmp. 184—185° aus Methanol) und 27 g eines bei 123—125° siedenden, dicken Öles. Das reine Nonachlor-butan hatte nach mehrmaliger Destillation den konstanten Siedepunkt 123°/0,1 mm, $n_D^{20} = 1{,}5698$.

C_4HCl_9 (368,2)	Ber.	C 13,05	H 0,27	Cl 86,68
	Gef.	» 12,99	» 0,24	» 85,66

Nach Entfernung des Nonachlor-butans destillierten bei 0,2 mm u. 145—150° noch 3,2 g eines rasch erstarrenden Öles über. Schmp. nach Umkristallisation aus Methanol 97—98°. Der Mischschmp. mit dem beim Hexachlor-butadien näher gekennzeichneten Dekachlor-butan ergab keine Depression.

b) mit berechneter Chlormenge. 25,2 g Pentachlor-butadien wurden mit 10,1 cm³ flüssigem Chlor wie vorher behandelt. Nach 2 Tagen schieden sich Kristalle von Hexachlor-äthan in der Flüssigkeit ab. Nach 7 Tagen wurde geöffnet, wobei viel Chlorwasserstoff, aber praktisch kein Chlor mehr entwich. Durch Vakuumdestillation wurde das Öl in zwei Fraktionen zerlegt: Sdp. 0,1 mm /70—75° 9 g Heptachlor-buten und Sdp. 0,1 mm/117—123° 20 g Nonachlor-butan. Im Kolben blieb ein geringer höher siedender Rückstand von Dekachlor-butan.

Eine Trennung von Heptachlor-buten und Nonachlor-butan ist auch auf Grund der verschiedenen Methanollöslichkeit möglich. Heptachlor-buten ist in Methanol leicht, das Nonachlor-butan dagegen schwer löslich.

Chlorierung von Heptachlor-buten

5,1 g Heptachlor-buten wurden 24 Stunden lang mit flüssigem Chlor im Bombenrohr behandelt. Das nach Verjagen des Chlors übrigbleibende Öl destillierte nahezu vollständig bei 122—125°/0,1 mm über. Ausbeute 4,7 g Nonachlor-butan. Als höher siedender Rückstand blieben 0,7 g Dekachlor-butan im Kolben zurück.

Einwirkung von alkohol. Kali auf Heptachlor-buten

30 g Heptachlor-buten wurden in 50 cm³ Alkohol gelöst und in der Kälte bis zur bleibenden Rötung von Phenolphthalein 1/n-alkohol. Kalilauge zugegeben. Die Fällung wurde abgesaugt, der Alkohol im Vak. größtenteils verdampft und das gebildete Hexachlor-butadien mit Wasser ausgefällt. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid gingen 21 g bei 64—65°/0,5 mm über. Sdp. 210°/760 mm. $n_D^{20} = 1{,}5531$.

C_4Cl_6 (260,8)	Ber.	C 18,42	H 0,00	Cl 81,58
	Gef.	» 18,38	» 0,10	» 80,99

Einwirkung von alkohol. Kali auf Nonachlor-butan

23,4 g Nonachlor-butan wurden mit etwas Alkohol versetzt und analog dem vorigen Versuch weiterbehandelt. Das durch Wasser abgeschiedene Oktachlor-buten wurde in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat verjagte man den Äther und destillierte den Rückstand im Vak. Ausbeute 15,2 g vom Sdp. 97—97,5°/0,1 mm; $n_D^{20} = 1{,}5789$.

C_4Cl_8 (331,7)	Ber.	C 14,48	H 0,00	Cl 85,53
	Gef.	» 14,64	» 0,11	» 84,75
	Molgew. (kryoskop. in Benzol)			323

Chlorierung von Hexachlor-butadien

1. mit gasförmigem Chlor: 30 g Hexachlor-butadien wurden unter Bestrahlung mit der Vitaluxlampe 3 Stunden bei 200° mit Chlorgas behandelt. Bei der Vakuumdestillation sublimierte etwa 1 g Hexachlor-äthan ab. 27 g Hexachlor-butadien vom Sdp. 58—62°/0,1 mm wurden zurückgewonnen.

In einem weiteren Versuch wurden 15 g Hexachlor-butadien unter Zusatz von 1 g Fe-Pulver 2 Stunden bei 200° chloriert. Durch Sublimation im Vak. wurden 7,4 g Hexachlor-äthan abgetrennt (Schmp. 185—186°). 2,2 g unverändertes Hexachlor-butadien destillierten bei 63°/0,3 mm über.

2. mit flüssigem Chlor: a) mit einem Chlorüberschuß. 25 g Hexachlor-butadien wurden, wie zuvor beim Pentachlor-butadien beschrieben, 3 Tage lang mit flüssigem Chlor behandelt. Nach Vertreiben des Chlors erstarrte die farblose Flüssigkeit zu einer wachsartigen Masse. Diese wurde in siedendem Methanol gelöst. Beim Einengen und Abkühlen schieden sich 18,6 g Dekachlor-butan vom Schmp. 97—98° ab.

Das reine, noch fünfmal aus Methanol umkristallisierte Produkt hat den Schmp. 101° und ist in Benzol, Dioxan, Petroläther und Tetrachlorkohlenstoff sehr leicht, in Methanol, Äthanol und Eisessig etwas weniger leicht löslich. Im Vak. läßt es sich bei 0,1 mm u. 140—145° in eine Säbelvorlage destillieren.

C_4Cl_{10} (402,6)	Ber.	C 11,93	H 0,00	Cl 88,07
	Gef.	» 11,88	» 0,16	» 87,77
	Molgew. (kryoskop. in Benzol)			402
	» (in Campher n. Rast)			401

Bei kürzerer Einwirkungszeit (25 g Hexachlor-butadien mit 25 cm³ flüssigem Chlor 24 Stunden im Rohr) wurden neben Hexachlor-äthan und unverändertem Hexachlor-butadien durch Vak.-Destillation 10,6 g Oktachlor-buten und 3,6 g Dekachlor-butan erhalten.

b) mit berechneter Chlormenge. 25 g Hexachlor-butadien wurden wie zuvor mit 9 cm³ flüssigem Chlor behandelt. Nach 24 Stunden war der Rohrinhalt erstarrt und farblos. Das Rohr zeigte beim Öffnen keinerlei Druck. Nach dem Aufnehmen des Rückstandes in Methanol schieden sich beim Einengen 10 g einer schneeweißen, bei 90—150° schmelzenden Masse ab. Im Vak. von 12 mm sublimierte daraus bei 130—140° Badtemp. Oktachlor-propan ab (Schmp. nach Reinigung aus Alkohol 162,5—163,5°, Mischschmp. mit einem aus Hexachlorpropylen dargestellten Präparat ohne Depression). Der nicht sublimierbare Rückstand war Dekachlor-butan.

Durch Eindampfen der methanolischen Mutterlauge und Vak.-Destillation des zurückbleibenden Öles erhielt man bei 120—128°/0,5 mm 5,2 g Oktachlorbuten und bei 142—148°/0,1 mm noch 10,8 g rohes Dekachlor-butan. Vor Beginn der Destillation waren bei 12 mm/100° Badtemp. etwa 5 g Hexachloräthan wegsublimiert.

Chlorierung von Oktachlor-buten

1,2 g Oktachlor-buten wurden 2 Tage mit 3 cm³ flüssigem Chlor im Rohr belassen. Nach Entfernung des Chlors war der Rohrinhalt kristallin. Die Reinigung aus Methanol ergab 0,8 g Dekachlor-butan vom Schmp. 98,5—99,5°.

Chlorierung von Nonachlor-penten

25,7 g Nonachlor-penten wurden 3 Tage lang mit 12 cm³ flüssigem Chlor in ein Bombenrohr gefüllt. Nach Vertreiben des Chlors erstarrte der Rohrinhalt kristallin im Eisschrank. Eine direkte Umkristallisation war aber nicht möglich. Die Vak.-Dest. lieferte 16,8 g eines bei 60—70°/0,05 mm siedenden Öles und 6 g eines höher siedenden, im Destillationskolben teilweise erstarrenden Rückstandes, der bei 0,05 mm/70—80° in eine Säbelvorlage getrieben wurde. Nach zweimaliger weiterer Fraktionierung war der Sdp. des Öles scharf. 10,5 g vom Sdp. 67—68°/0,05 mm, $n_D^{22} = 1{,}5399$. Das reine Präparat von Undekachlor-pentan erstarrte alsbald völlig kristallin. Es ist in allen üblichen organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich. Zur Umkristallisation eignet sich Methanol am besten. Schmp. 31—32°.

C_5HCl_{11} (451,1)	Ber.	C 13,31	H 0,22	Cl 86,46
	Gef.	» 12,80	» 0,35	» 85,90

Die im Säbelaufsatz erstarrte wachsartige Masse zeigte nach Umkristallisation aus Methanol ein Schmelzintervall von 85—130°. Nach zwei weiteren Reinigungen aus Methanol und einer Vak.-Sublimation bei 12 mm/130—140° Badtemp. wurden 0,52 g Kristalle vom Schmp. 162—163° erhalten. Mischschmp. mit Oktachlor-propan 159—163°. Ferner hatte sich in der zur Vak.-Dest. des rohen Öles verwendeten Kühlfalle etwa 1 g Hexachlor-äthan angesammelt (Schmp. aus Methanol 184—186°).

Chlorierung von Oktachlor-pentadien

25,4 g Oktachlor-pentadien wurden 3 Tage lang mit 12 cm³ flüssigem Chlor eingeschmolzen. Beim Öffnen des Rohres war der Inhalt teilweise kristallin. Im Vak. von 0,2 mm wurden bei einer

Badtemp. bis zu 100° 6 g Hexachlor-äthan heraussublimiert. Nach Entfernung des Hexachlor-äthans ging das Öl größtenteils bei 83—85°/0,05 mm über. Ausbeute 18 g, $n_D^{20} = 1{,}5668$.

C_5Cl_{10} (414,6)	Ber.	C 14,48	H 0,00	Cl 85,52
	Gef.	» 14,52	» 0,14	» 84,70

Im Kolben blieb ein Rückstand von etwa 2 g Dekachlorbutan. Schmp. nach Reinigung aus Methanol 97°.

Reduktionsversuche mit Al-Spänen in Äther

Die Aufarbeitung der $AlCl_3$-haltigen Reaktionsflüssigkeit erfolgte durch vorsichtiges Eintropfen in sehr verdünnte Schwefelsäure. Nach Trocknung der Ätherschicht mit Natriumsulfat wurde im Vak. destilliert.

1. Heptachlor-buten: 26,85 g in 75 cm³ abs. Äther gelöst, 0,5 g $AlCl_3$ subl. zugegeben und mit 5 g Al-Spänen 7 Stunden am Rückfluß erhitzt. Starke Dunkelfärbung, ohne heftige Reaktion. Die Vak.-Dest. lieferte 17 g Pentachlor-butadien vom Sdp. 102—103°/40 mm. Sdp. 202,5—203,5°/760 mm, $n_D^{20} = 1{,}5592$.

2. Nonachlor-butan: 12 g in 60 cm³ abs. Äther gelöst, 0,3 g $AlCl_3$ subl. zugesetzt und mit 4 g Al-Spänen 20 Stunden am Rückfluß gekocht, nach üblicher Aufarbeitung 5,2 g Pentachlor-butadien vom Sdp. 55—56°/0,1 mm, $n_D^{23} = 1{,}5551$. Die ganze Menge siedete bei 201—204°/760 mm vollständig über.

3. Oktachlor-buten: 10 g in 50 cm³ abs. Äther gelöst unter Zusatz von 0,3 g $AlCl_3$ subl. mit 3 g Al-Spänen erhitzt. Sobald der Äther siedet, färbt sich die Lösung gelb. Nach 1—2 Stunden ist die Reaktion beendet. Durch Vak.-Dest. wurden 5,7 g Hexachlor-butadien vom Sdp. 59—60°/0,1 mm erhalten. $n_D^{24} = 1{,}5528$. Sdp. 209—211°/760 mm.

Thermische Zersetzungen

Die Substanzen wurden in einem Destillierkölbchen mit absteigendem, langem Rohr erhitzt, wobei das Thermometer in die Flüssigkeit eintauchte.

1. Dekachlor-butan: 6,4 g. Bei 200—210° destillieren 1,8 g Tetrachlor-äthylen ab. Sdp. bei nochmaliger Destillation 120°/760 mm, $n_D^{25} = 1{,}4995$, Literaturwert[18]) $n_D^{25} = 1{,}4993$. Bei 210—220° setzen sich im Kühlrohr 2,6 g rohes (mit Tetrachlor-äthylen verunreinigtes) Hexachlor-äthan ab. Nach Umkrist. aus Alkohol 1,6 g, Schmp. und Mischschmp. 185—186°.

2. Oktachlor-buten: 7 g. Bei 220—280° gehen unter langsamem Temperaturanstieg 5,45 g Tetrachlor-äthylen über. Bei nochmaliger Destillation siedete die Flüssigkeit bei 118,5—119,5°/760 mm, $n_D^{25} = 1{,}4992$.

3. Nonachlor-butan: 7,8 g. Bei 230° spaltet sich rasch HCl ab. Bei allmählichem Thermometeranstieg bis gegen 300° destillieren 6 g Tetrachlor-äthylen ab. Sdp. bei nochmaliger Destillation 119—120°/760 mm. $n_D^{28} = 1{,}5007$.

Chlorierung von Hexachlor-cyclopentadien

26,8 g Hexachlor-cyclopentadien wurden 3 Tage lang in der zuvor beschriebenen Weise mit 16 cm³ flüssigem Chlor behandelt. Beim Öffnen erstarrt die Masse kristallin. Aus Methanol erhielt man 23,5 g rein weiße Kristalle vom Schmp. 40,5—41°. Mischschmp. mit Oktachlor-cyclopenten 40—41°.

Das Oktachlor-cyclopenten nimmt selbst kein weiteres Chlor auf. 10 g wurden nach 3-tägiger Einwirkung von 5 cm³ flüssigem Chlor unverändert gefunden.

[18]) McMillan und McDonald, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. **15**, 114 (1943).

Synthese von Homologen des Cystamins

Von *Wilhelm Dirscherl* und *Friedrich Wilhelm Weingarten*

(Aus dem Physiologisch-chemischen Institut [Abtlg. Hachenburg] der Universität Bonn/Rhein).

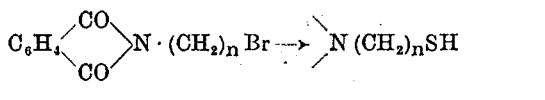
(Eingelaufen am 11. August 1951)

(Mit 1 Figur im Text)

Der 1945 auftretende zeitbedingte Mangel an Insulin ließ das Problem der synthetischen, blutzuckersenkenden Substanzen[1]) wieder akut werden. Die vorübergehend in der Behandlung der Zuckerkrankheit angewandten Synthaline A (Dekamethylen-diguanidin) und B (Dodekamethylen-diguanidin) von E. Frank, M. Nothmann und A. Wagner[2]) haben sich vor allem wegen ihrer leberschädigenden Wirkung als ungeeignet erwiesen. Dabei erscheint die Feststellung von Frank und Mitarbeitern von Interesse, daß die Wirksamkeit in der Reihe der Polymethylen-diguanidine mit steigender Kettenlänge (6, 8 und 10 CH_2-Gruppen) zunimmt.

Bei unserer Absicht, blutzuckersenkende Stoffe ohne toxische Nebenwirkungen aufzufinden, gingen wir vom Cystamin aus, von dem D. Ackermann und H. A. Heinsen[3]) schwache blutzuckersenkende Wirkung am Hund beschrieben hatten. Wir wollten prüfen, ob die Wirksamkeit des Cystamins durch Verlängerung der Methylenketten gesteigert werden kann.

Cystamin[4]) und das nächst höhere Homologe (Homocystamin[5]) sind von Gabriel aus den Bromalkyl-phthalimid-Verbindungen dargestellt worden, indem nach Ersatz des Halogens durch Sulfhydryl und Oxydation zu den entsprechenden Disulfiden die Phthalylreste abgespalten wurden:



[1]) s. A. F. Gnadt, Pharmazie **1**, 103 (1946).

[2]) Klin. Wschr. **5**, 2100 (1926); Naturw. **15**, 213 (1927); Klin. Wschr. **7**, 1996 (1928).

[3]) H. **235**, 115 (1935).

[4]) S. Gabriel, B. **22**, 1137 (1889); **24**, 1110, 1122 (1891).

[5]) S. Gabriel und J. Weiner, B. **21**, 2671 (1888). — S. Gabriel und W. E. Lauer B. **23**, 87 (1890). — M. Lehmann, B. **27**, 2172 (1894).

A. Manasse[6]) hat dann das Phthalimido-pentamethylen-bromid auf anderem Wege erhalten, über die Sulfhydrylverbindung in das Disulfid übergeführt, aber die Abspaltung der Phthalylreste nicht beschrieben. Die Synthese des Bis-(ω-amino-amyl)-disulfids ist erst 1929 von Zoltan Földi[7]) angegeben worden; dabei wurde Benzoylamino-amylchlorid mit Natriumdisulfid zum Disulfid umgesetzt und der Benzoylrest abgespalten.

Gegenstand dieser Mitteilung ist die Synthese der noch unbekannten Homologen des Cystamins mit n = 4, 6, 8 und 10; ferner wurde analog das von Földi beschriebene Homologe mit n = 5 dargestellt. Bevor wir auf Einzelheiten eingehen, sei erwähnt, daß wir von dem durch Gabriel gewiesenen Weg insofern abgewichen sind, als wir die Brom-polymethylen-phthalimide nicht über die SH-Verbindungen, sondern über die sogenannten Bunte-Salze $R\text{-}SSO_3Na$, die man nicht zu isolieren braucht, in die Disulfidverbindungen übergeführt haben. Aus diesen haben wir die Phthalylreste abweichend von Gabriel (Salzsäure im Bombenrohr) im Falle des Bis-(phthalimido-tetramethylen)-disulfids mit Eisessig-Bromwasserstoff, bei den höheren Homologen nach dem weiter unten zu besprechenden Verfahren von H. R. Ing und R. H. F. Manske[8]) abgespalten.

Die Darstellung der Polymethylen-dibromide

erfolgte im allgemeinen aus den entsprechenden endständigen Diolen, von denen das Tetra- und Hexa-methylen-glykol verfügbar waren, während Okta- und Dekamethylen-glykol aus Korksäure- bzw. Sebacinsäure-diäthylester nach Bouveault-Blanc in Anlehnung an neuere Vorschriften[9]) gewonnen wurden.

Dabei wurde der Vorbehandlung des Alkohols besondere Sorgfalt gewidmet: er wurde dreimal über Ätzkalk (500 g je Liter) je 6 Stunden gekocht, abdestilliert und anschließend über Natrium und Diäthylphthalat destilliert[10]). Unsere Ausbeute lag bei 90%. Die Herstellung der Korksäure erfolgte über das Dinitril, das wir nach der von K. Ziegler und Mitarbeitern[11]) für höhere Dinitrile gegebenen Vorschrift aus 1,6-Dibrom-hexan mit Kaliumcyanid, Natriumjodid und Kupfersulfat mit einer Ausbeute von 87% erhielten.

Während A. Franke und O. Hankam[12]) die Überführung des Dekamethylenglykols in das Dibromid mit überschüssigem 82-proc.

[6]) B. **35**, 1368 (1902).
[7]) B. **62**, 1709 (1929).
[8]) Chem. Soc. **1926**, 2348.
[9]) G. Macdonald Bennett und A. N. Mosses, Chem. Soc. **1931**, 1697.— Organ. Synth. XIV, 20—22.
[10]) E. L. Smith, Chem. Soc. **1927**, 1288. — Vgl. auch G. Bier, Angew. Chem. **61**, 264 (1949).
[11]) A. **504**, 94 (1933); **513**, 43 (1934); **528**, 114 (1937).
[12]) M. **31**, 180 (1910).

Bromwasserstoff im Bombenrohr vornahmen und A. Müller und Mitarbeiter[13]) auf Tetra-, Penta-, Hexa- und Hepta-methylenglykol gasförmigen Bromwasserstoff einwirken ließen, haben wir es vorgezogen, die Glykole mit Brom und Phosphor umzusetzen. Beim 1,4-Dibrombutan und 1,10-Dibromdekan erreichten wir so eine Ausbeute von 90%, beim Hexan- und Oktanderivat von etwa 75%.

Im Falle des 1,5-Dibrompentans wurde nicht vom Penta-methylenglykol ausgegangen, das nur umständlich zu gewinnen ist[14]), sondern auf die einfachere von Braunsche Methode der Aufspaltung von Benzoylpiperidin mittels Phosphorpentabromids[15]) zurückgegriffen.

Die Darstellung des schwer zugänglichen Oktamethylen-dibromids haben wir noch auf anderen Wegen durchgeführt. Brauchbar, wenn auch umständlich, ist das von A. Müller und L. Kindlmann[16]) angegebene Verfahren, nach dem Sebacinsäure dem Hofmannschen Abbau unterworfen und das erhaltene Diamin nach v. Braun in das Dibromid umgewandelt wird. Die analog dem Vorgehen Müllers[17]) beim 1,6-Dibromhexan über die Grignardverbindung des 1,4-Dibrombutans versuchte Synthese des 1,8-Dibromoctans verlief zwar glatt, aber mit schlechter Ausbeute. Die Übertragung der v. Braunschen Methode der Synthese des Dodecamethylen-dibromids aus 1,6-Dibromhexan[18]) auf die Dibromide der Butan- und Pentanreihe gelang nur teilweise: während die Verätherung mit Phenolat und die anschließende Wurtzsche Synthese zu den Diphenyläthern möglich war, konnten wir diese in beiden Fällen mit Bromwasserstoff nicht in die gewünschten Dibromide überführen. Die Methode der Darstellung des 1,8-Dibromoctans aus dem Silbersalz der Sebacinsäure durch Einwirkung von Brom, wie sie A. Lüttringhaus u. D. Schade[19]) nach dem Hunsdieckerschen Verfahren[20]) beschreiben, konnten wir aus Mangel an Silbernitrat zur Zeit der Durchführung dieser Versuche (1946/47) erst später erproben. Sie hat sich sehr gut bewährt, auch zur Darstellung des 1,7-Dibrom-n-heptans aus Azelainsäure.

[13]) A. Müller und A. Sauerwald, M. **48**, 521 (1927). — A. Müller und E. Rölz, M. **48**, 733 (1927). — A. Müller, M. **49**, 29 (1928). — A. Müller und E. Rölz, M. **50**, 105 (1928).

[14]) A. Müller und E. Rölz, M. **50**, 105 (1928).

[15]) J. v. Braun, B. **37**, 3210 (1904).

[16]) B. **74**, 416 (1941).

[17]) A. Müller und A. F. Schütz, B. **71**, 689 (1938).

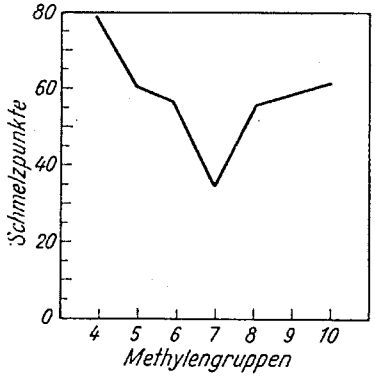
[18]) J. v. Braun und E. Kamp, B. **70**, 973 (1937). — J. v. Braun und A. v. Friedrich-Liebenberg, B. **70**, 1598 (1937).

[19]) B. **74**, 1565 (1941).

[20]) H. und Cl. Hunsdiecker, B. **75**, 291 (1942). — Chem. Z. **1937**, I, 2258. F. P. 803941. — E. P. 456565.

Die Phthalimido-polymethylen-bromide

Die von Gabriel[4])[5]) für die Darstellung des Phthalimido-äthyl- und -propyl-bromids aus Phthalimidkalium und überschüssigem Dibromid gegebene Vorschrift ist bei der Übertragung auf die höheren Homologen mehr oder weniger variiert worden. Wir haben das 1-Phthalimido-4-brom-n-butan nach P. Rumpf[21]) dargestellt, ebenso das von A. Manasse[6]) auf anderem Wege erhaltene Pentanderivat. Für die Bereitung der Hexan-, Oktan- und Dekanverbindungen hielten wir uns an die von A. Müller und P. Krauss[22]) für das Hexan- und Heptan-derivat gegebene Vorschrift. Phthalimido-okta- und -dekamethylenbromid waren z. Z. der Durchführung unserer Versuche noch nicht bekannt, sind aber inzwischen auch von anderer Seite auf dem gleichen Wege erhalten worden[23]).



Schmelzpunkte der Phthalimido-polymethylenbromide.

Bei der Betrachtung der Schmelzpunkte der Phthalimido-polymethylenbromide (vgl. Abb.) fiel uns der relativ niedrige Schmelzpunkt der Heptamethylenverbindung auf, der von A. Müller und P. Krauss[22]) zu 34° angegeben ist. Nachdem wir uns von der Richtigkeit dieser Angabe an einem eigenen Präparat überzeugt hatten, bestimmten wir im Hinblick auf mögliche Assoziationen die noch unbekannten Molekulargewichte der Bromalkylphthalimide (n = 4, 5, 6, 7, 8, und 10) nach der Methode der Gefrierpunktserniedrigung in Benzol. Wir fanden in allen Fällen den einfachen Molekulargewichten entsprechende Werte*). Nachdem sich in dieser Hinsicht keine Erklärung für die Schmelzpunktanomalie des Heptanderivates ergeben hat, muß man diese wohl auf Besonderheiten der Kristallstruktur zurückführen.

Die Einführung des Schwefels

Die verschiedenen, für die Einführung des Schwefels hier in Betracht kommenden Methoden prüften wir zunächst am Beispiel des 1-Phthalimido-4-brom-n-butans.

Der Umsatz des Bromids mit Kaliumsulfhydrat im Bombenrohr, wie ihn Gabriel[4])[5]) beim Äthan- und Propan-, Manasse[6])

[21]) Bull. (5) **5**, 871 (1938).
[22]) M. **61**, 219 (1932).
[23]) R. C. Elderfield, W. J. Gensler, Th. H. Bembry, F. Brody, L. Wiederhold III und B. Newman, Am. Soc. **68**, 1568 (1946).
*) Daten für die im Versuchsteil nicht aufgeführten Verbindungen:
1-Phthalimido-4-brom-n-butan M ber. 282, gef. 299.
1-Phthalimido-6-brom-n-hexan M ber. 310, gef. 294.
1-Phthalimido-7-brom-n-heptan M ber. 324, gef. 305.

beim Pentanderivat durchgeführt haben, ergab in unserem Falle das entsprechende Mercaptan mit etwa 40-proc. Ausbeute. Beim Arbeiten mit abs. alkoholischer Lösung von Natriumsulfhydrat unter Rückfluß[24]) läßt sich die Ausbeute auf 65% steigern. Nach Reinigung über das Bleimercaptid haben wir das 1-Phthalimido-4-mercapto-n-butan mit 2,4-Dichlorbenzol umgesetzt und einen schön kristallisierenden Thioäther erhalten, der sich zur Identifizierung gut eignet. (Die Schwefelbestimmungen wurden in allen Fällen nach W. Grote und H. Krekeler[25]) durchgeführt.) Die Oxydation des Mercaptans lieferte das Bis-(ω-phthalimido-butyl)-disulfid vom Schmp. 84—85°.

Versuche, das Phthalimido-brombutan mit Thioharnstoff zur Reaktion zu bringen, um über die Thiuroniumverbindung zum Mercaptan zu gelangen, blieben erfolglos.

Am günstigsten verlief die Reaktion mit Natriumthiosulfat, bei der ein sog. Bunte-Salz entsteht, das in der Lösung mit Jod zum Disulfid oxydiert werden kann.

$$R—Br + Na_2S_2O_3 \rightarrow R\text{-}S_2O_3Na$$

$$2\,R—S_2O_3Na + J_2 + 2\,H_2O = R—SS—R + 2\,NaHSO_4 + 2\,HJ$$

Diese Reaktion ist in neuerer Zeit von amerikanischen Autoren[26]) u. a. zur Darstellung von n-Butyl- und n-Heptyl-disulfid verwendet worden.

Nachdem wir am Beispiel des Phthalimido-brombutans den Weg über das Bunte-Salz als den geeignetsten befunden hatten, beschritten wir ihn auch zur Synthese der höheren Homologen (n = 5, 6, 8, 10). In allen diesen Fällen erhielten wir die Bis-(ω-phthalimido-alkyl)-disulfide in glatter Reaktion und guter Ausbeute.

Die Homologen des Cystamins wurden aus diesen Verbindungen durch Abspaltung der Phthalylreste erhalten, die beim Butanderivat mit Eisessig-Bromwasserstoff, bei den höheren Homologen über die Hydrazide[3]) erfolgte.

Wir haben auch versucht, von den Brom-alkyl-amino-hydrobromiden über die Bunte-Salze zu den Cystaminhomologen zu kommen. Während die Bildung der Bunte-Salze in allen Fällen gelang, führte die Oxydation mit Jod nicht zum Ziel. Das dürfte teils dadurch bedingt sein, daß auch die Aminogruppe durch das Oxydationsmittel angegriffen wird, teils dadurch, daß außer den

[24]) Th. Lennartz, B. **75**, 841 (1942).
[25]) Angew. Chem. **46**, 106 (1933).
[26]) H. E. Westlake jr. u. G. Dougerthy, Am. Soc. **63**, 658 (1941). — G. G. Stoner u. G. Dougerthy, ebenda **63**, 987 (1941). — H. E. Westlake jr. und G. Dougerthy, ebenda **64**, 149 (1942).

Disulfiden noch andere, bisher unbekannte Reaktionsprodukte entstehen. Für die letzte Möglichkeit spricht auch die Feststellung, daß der Übergang der Phthalimido-alkyl-thiosulfate in die entsprechenden Disulfide trotz der geschützten Aminogruppe auch nur mit Ausbeuten von 50—60% verläuft (vgl. auch Westlake[26]).

Die von uns auf dem beschriebenen Weg dargestellten Cystaminhomologen (n = 4, 5, 6, 8, 10) sind als gut kristallisierende Hydrobromide bzw. Hydrochloride charakterisiert worden. Sie sind löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Eisessig und schwer löslich in Äther, Essigester, Aceton, wobei die Löslichkeit mit steigender Kettenlänge ab- und die Oberflächenaktivität zunimmt. Die Kristallisation erfolgt aus Methanol nach Zusatz von Essigester. Die Schmelzpunkte sinken in der homologen Reihe von 248 bis auf 182°. Die freien Basen sind ölig und zeigen starken Amingeruch.

Biologische Wirkungen der Cystaminhomologen

a) *Blutzuckersenkende Wirkung.* Die Bestimmung erfolgte nach K. Freudenberg und W. Dirscherl[27]) an Kaninchen (3 Tiere je Dosis) meist 2 Stunden nach der subkutanen Injektion, in manchen Fällen auch früher und später. Bis-(ω-amino-n-butyl)-disulfid zeigte in Dosen von 0,1—80 mg je 2 kg Tiergewicht nur vereinzelt schwach blutzuckersenkende Wirkung, das Hexyl-homologe senkte mit 0,1 mg etwa 30%, höhere Dosen bis 20 mg etwa 20%. Vom Octyl-homologen waren 5 mg, vom Decyl-homologen 2,5 mg wirkungslos. Mit Ausnahme des Hexyl-homologen waren die untersuchten Stoffe somit ohne Wirkung.

b) *Blutgerinnungshemmende Wirkung.* Da Cystein die Blutgerinnung in vitro zu hemmen vermag[28]), war es verlockend, auch die Cystaminhomologen in dieser Hinsicht zu prüfen. Herr Dr. Heinz Moll vom hiesigen Physiologischen Institut, der diese Untersuchung durchgeführt hat, wird über die Ergebnisse an anderer Stelle berichten[29]). Wir verdanken ihm folgende Angaben. Während Bis-(ω-amino-n-butyl)-disulfid mit 5 mg die Blutgerinnung nur geringfügig verzögerte, wirkten 2,5 mg des Hexylderivates deutlich stärker und etwa ebenso wie 75 γ des Octanhomologen. Am aktivsten erwies sich die Dekanverbindung, von der 25 γ bereits schwache Hemmung erzeugten[30]). Demnach scheint die blutgerinnungshemmende Wirkung der Cystaminhomologen mit steigender Kettenlänge zuzunehmen, was mit dem Anstieg der Oberflächenaktivität zusammenhängen dürfte.

[27]) H. **175**, 1 (1928).

[28]) J. H. Müller und S. Sturgis, Science **75**, 140 (1932). — W. K. Rieben, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung, Benno Schwabe und Co., Basel, 1947.

[29]) Die Arbeit erscheint in Pflügers Archiv.

[30]) Messung nach U. Ebbecke u. F. Knüchel, Pflügers Archiv **243**, 54 (1940).

Beschreibung der Versuche

I. Bis-(ω-amino-butyl)-disulfid

1. *1-Phthalimido-4-mercapto-n-butan.* In einem mit Rückflußkühler versehenen 2 l-Rundkolben wird in eine Lösung von 9,8 g Natrium in 1 l trockenem Methanol über $CaCl_2$ und P_2O_5 getrockneter Schwefelwasserstoff eingeleitet, bis sie sich gelb färbt. Dann werden 56,4 g (0,2 Mol) 1-Phthalimido-4-brom-n-butan[21]) in Methanol zugegeben und 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Hierauf wird mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure schwach angesäuert, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Extrakt mit Bicarbonat bis zur Neutralität gewaschen. Nach Abdampfen des Chloroforms bleibt ein dickes braunes Öl zurück. 30 g, Ausbeute 63%. Zur weiteren Reinigung löst man das Öl in 100 ccm Methanol und gibt dazu eine Lösung von 50 g Bleiacetat in 100 ccm Methanol, die mit etwas Eisessig geklärt ist. Das ausfallende citronengelbe Bleimercaptid wird abgenutscht, mit Äther gewaschen, in heißem Methanol aufgeschlämmt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Dann wird vom Bleisulfid abfiltriert, mit Äther nachgewaschen, der Schwefelwasserstoff verjagt und der Alkohol abgedampft. Das hellgelbe, ölige Mercaptan wird als Thioäther, wie folgt, identifiziert. Zur Lösung von 2,35 g des Mercaptans in Methanol werden 0,4 g NaOH in 3 ccm Wasser und 2 g 2,4-Dinitro-chlorbenzol hinzugegeben. Nach kurzem Erhitzen auf dem Wasserbad wird heiß filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich goldgelbe Kristalle vom Schmp. 124° ab. 2,5 g, Ausbeute 62%.

$C_{18}H_{15}O_6N_3S$ (401,2) Ber. S 7,98
Gef. » 8,10

2. *Bis-(ω-phthalimido-n-butyl)-disulfid*

a) Oxydation des Mercaptans mit Jod

4,7 g Mercaptan werden in siedendem Methanol mit pulverisiertem Jod (2,5 g) portionsweise bis zum Auftreten einer schwachen Braunfärbung versetzt. Das überschüssige Jod wird mit Natriumbisulfit entfärbt. Das sich bildende Disulfid fällt zunächst ölig aus und erstarrt dann zu einer weißen Kristallmasse.

Nach Umkristallisation aus Methanol schmilzt die Substanz bei 85°. 4 g, Ausbeute 85%.

$C_{24}H_{22}O_4N_2S_2$ (468,3) Ber. S 13,68
Gef. » 13,70

b) Über das Bunte-Salz mit anschließender Jodoxydation.

56 g 1-Phthalimido-4-brom-n-butan werden mit 49 g Natriumthiosulfat in 400 ccm wäßrigem Methanol (1:1) solange am Rückflußkühler erhitzt, bis alles in Lösung gegangen ist (1—2 Stunden). Die Lösung des Bunte-Salzes wird in der Siedehitze mit Jod (20 g) anteilweise oxydiert. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter a) und ergibt 45 g Disulfid vom Schmp. 85°. Ausbeute 96%.

3. *Bis-(ω-amino-n-butyl)-disulfid-dihydrobromid bzw. -dihydrochlorid*

a) Spaltung des Bis-(ω-phthalimido-n-butyl)-disulfid mit Eisessig-HBr.

17,3 g des Disulfids werden mit 22 ccm Eisessig und ebensoviel Bromwasserstoffsäure (48-proc.) etwa 12 Stunden am Rückflußkühler gekocht, bis sich das auf der Flüssigkeit schwimmende Öl vollständig gelöst hat. Beim Verdünnen der erkalteten Lösung mit Wasser scheidet sich Phthalsäure in Form weißer Blättchen ab (10 g). Das Filtrat wird auf dem Wasserbad zur Trockne gedampft und der braune Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen, wobei etwas

Phthalsäure ungelöst bleibt. Nach nochmaligem Eindampfen zur Trockne wird mit abs. Äthanol aufgenommen und das Amino-butyl-disulfid-dihydrobromid mit abs. Äther als weißes Pulver gefällt. Nach wiederholter Umkristallisation aus Alkohol-Äther Schmp. 240°. 11,3 g, Ausbeute 82%.

$C_8H_{22}N_2S_2Br_2$ (370,1)	Ber.	C 25,94	H 5,99	N 7,55	S 17,35
	Gef.	» 26,09	» 6,01	» 7,40	» 17,00

b) Spaltung des Disulfids mit Hydrazin

4,7 g des Disulfids und 1,2 g Hydrazinhydrat werden in 50 ccm abs. Äthanol auf dem Ölbad langsam zum Sieden erhitzt, wobei das schmelzende Disulfid rasch in Lösung geht. Nach etwa 10 min beginnt sich das gebildete Hydrazid als weiße Kristallmasse abzuscheiden, die allmählich den ganzen Kolben erfüllt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch $^1/_2$ Stunde auf 120° erhitzt. Danach wird der Alkohol i. V. abdestilliert und der Rückstand mit gleichen Teilen Wasser und konz. Salzsäure versetzt. Nach halbstündigem Kochen am Rückflußkühler wird abgekühlt und vom Phthalylhydrazid abfiltriert. Das Filtrat wird nach Entfärbung mit Kohle i. V. zur Trockne gedampft. Wiederholte Umkristallisation aus abs. Alkohol-Äther bzw. Alkohol-Essigester liefert das weiße Dihydrochlorid des Bis-(ω-amino-n-butyl)-disulfids. Schmp. 248°. 2 g, Ausbeute 54%.

$C_8H_{22}N_2S_2Cl_2$ (281,3)	Ber.	C 34,16	H 7,88	N 9,96	S 22,84
	Gef.	» 34,10	» 8,00	» 9,67	» 22,90

II. Bis-(ω-amino-n-amyl)-disulfid

1. *1-Phthalimido-5-brom-n-pentan.* Darstellung aus 1,5-Dibrom-n-pentan[15]) und Phthalimidkalium nach der Gabrielschen Methode [4])[5]). Nach Umkristallisation abwechselnd aus Methanol und Ligroin Schmp. 61°. Das von Manasse[6]) auf anderem Weg hergestellte Produkt schmilzt bei 58°.

$C_{13}H_{14}O_2NBr$ (296,0)	Ber.	N 4,70	Molg.	296
	Gef.	» 4,60	»	255

2. *Bis-(ω-phthalimido-n-amyl)-disulfid.* 9 g der vorstehenden Verbindung werden mit 7,5 g Natriumthiosulfat wie unter I, 2b umgesetzt und aufgearbeitet mit dem Unterschied, daß vor der Jodzugabe 15 ccm Äthanol zugegeben werden und die Umkristallisation unter Zusatz von A-Kohle erfolgt. Schmp. 61°. 3,6 g, Ausbeute 48%.

$C_{26}H_{28}O_4N_2S_2$ (496,3)	Ber.	S 12,94	Gef. S 13,50

3. Bis-(ω-amino-n-amyl)-disulfid-dihydrochlorid

1,7 g des vorstehend beschriebenen Disulfids werden mit 0,35 g Hydrazinhydrat in 15 ccm abs. Äthanol umgesetzt, wie unter I, 3b beschrieben. Da, besonders bei den noch zu beschreibenden höheren Homologen, die Wasserlöslichkeit abnimmt, haben wir nach dem Kochen mit Salzsäure i. V. zur Trockene eingedampft und den Rückstand mit kaltem abs. Äthanol gut durchgeschüttelt, wobei das Phthalylhydrazid ungelöst bleibt. Nach Behandlung mit A-Kohle wird die alk. Lösung mit Äther bzw. Essigester (abwechselnd) allmählich versetzt, wobei das weiße Dihydrochlorid des Disulfids erhalten wird. Schmp. 230°. 0,7 g, Ausbeute 66,6%.

$C_{10}H_{26}N_2S_2Cl_2$ (309,4)	Ber.	C 38,83	H 8,88	N 9,06	S 20,77
	Gef.	» 35,91; 35,70	» 8,94; 8,47	» 9,68	» 21,34

Wiederholte Analysen ergaben stets zu niedrige C-Werte.

III. Bis-(ω-amino-n-hexyl)-disulfid

1. Bis-(ω-phthalimido-n-hexyl)-disulfid

62 g 1-Phthalimido-6-brom-n-hexan[22]) werden mit 48 g Natriumthiosulfat wie unter I, 2b umgesetzt und aufgearbeitet. Die Kristallisation des ölig anfallenden Disulfids erfolgt hier wie bei den höheren Homologen nicht mehr spontan, aber nach Eiskühlung. Schmp. 58°. 30 g, Ausbeute 57%.

$C_{28}H_{32}O_4N_2S_2$ (524,3) Ber. S 12,21 Gef. S 11,90

2. Bis-(ω-amino-n-hexyl)-disulfid-dihydrochlorid

5,2 g des eben beschriebenen Disulfids werden mit 1,0 g Hydrazinhydrat umgesetzt. Einzelheiten vgl. I, 3b und II, 3. Das Disulfid schmilzt bei 235°. 2,9 g, Ausbeute 87%.

$C_{12}H_{30}N_2S_2Cl_2$ (337,2)	Ber.	C	42,73	H	8,97	N	8,60	S 19,05
	Gef.	»	42,68	»	9,08	»	8,72	» 19,44

IV. Bis-(ω-amino-n-octyl)-disulfid

1. *1-Phthalimido-8-brom-n-octan.* Darstellung aus 1,8-Dibrom-n-octan (s. S. 133) und Phthalimidkalium in Anlehnung an die Vorschrift von Müller und Krauss[22]) (vgl. auch[23])). Schmp. 49°.

$C_{16}H_{20}O_2NBr$ (338,0)	Ber.	N	4,14	Br*	23,63	Molg.	338
	Gef.	»	4,40	»	23,10	»	353

2. *Bis-(ω-phthalimido-n-octyl)-disulfid.* Ein Ansatz aus 5,1 g 1-Phthalimido-8-brom-n-octan und 3,75 g Natriumthiosulfat wird wie unter I, 2b unter Berücksichtigung der unter II,2 und III,1 angegebenen Änderungen behandelt. Schmp. 47°. 2,7 g, Ausbeute 62%.

$C_{32}H_{40}O_4N_2S_2$ (580,4) Ber. S 11,06 Gef. S 10,95

3. *Bis-(ω-amino-n-octyl)-disulfid-dihydrochlorid.* 1,75 g des oben beschriebenen Disulfids werden mit 0,30 g Hydrazinhydrat umgesetzt. Schmp. 215°. 0,6 g, Ausbeute 51%.

$C_{16}H_{38}N_2S_2Cl_2$ (393,3)	Ber.	C	48,85	H	9,74	N	7,17	S 16,32
	Gef.	»	48,35	»	9,03	»	6,85	» 16,35

V. Bis-(ω-amino-n-decyl)-disulfid

1. *1-Phthalimido-10-brom-n-decan.* Darstellung aus 1,10-Dibrom-n-decan (s. S. 133) und Phthalimidkalium[22]) (vgl. auch [23]). Schmp. 56°.

$C_{18}H_{24}O_2NBr$ (366,1)	Ber.	N	3,82	Br	21,22	Molg.	366
	Gef.	»	4,00	»	21,80	»	337

2. *Bis-(ω-phthalimido-n-decyl)-disulfid.* Darstellung aus 18,3 g 1-Phthalimido-10-brom-n-decan und 12,40 g Natriumthiosulfat nach der unter I, 2b angegebenen Vorschrift unter Berücksichtigung der unter II,2 und III,1 beschriebenen Änderungen. Schmp. 49°. 10,3 g, Ausbeute 64%.

$C_{36}H_{48}O_4N_2S_2$ (636,4) Ber. S 10,06 Gef. S 10,13

3. *Bis-(ω-amino-n-decyl)-disulfid-dihydrochlorid.* Umsatz von 6,36 g des obigen Disulfids mit 1,06 g Hydrazinhydrat. Schmp. 180°. 2,20 g, Ausbeute 49%.

$C_{20}H_{46}N_2S_2Cl_2$ (449,2)	Ber.	C	53,45	H	10,30	N	6,23	S 14,29
	Gef.	»	54,23	»	10,10	»	5,87	» 14,23

*) Bestimmung nach H. Hundsdiecker, B. 76, 264 (1943).

Die Synthese der 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 und über eine neue Cystin-Synthese

Von *Hans Behringer* und *Paul Zillikens*

(Aus dem chemischen Universitätslaboratorium München)
(Eingegangen am 26. September 1951)

α-Halogen-β-acylmercapto-propionsäuren sind leicht durch Anlagerung von Thiosäuren an α-Halogen-acrylsäuren zu erhalten. Austausch des Halogenatoms gegen die Aminogruppe und anschließende Verseifung sollte eine einfache und billige Synthese des Cysteins und Cystins ermöglichen. Unsere früheren, in solcher Absicht unternommenen Versuche[1]) sind erfolglos gewesen. Die zur Wahl stehenden bekannten Verfahren gestatten es nicht, das zwar sehr bewegliche Halogen in diesen Verbindungen durch die Aminogruppe, die acylierte und sulfacylierte Aminogruppe oder auch durch den Dialkylamino-Rest zu substituieren, ohne daß nicht zugleich auch mit dem Eintritt des Stickstoffs in das Molekül eine Eliminierung der S-haltigen Gruppe verbunden wäre.

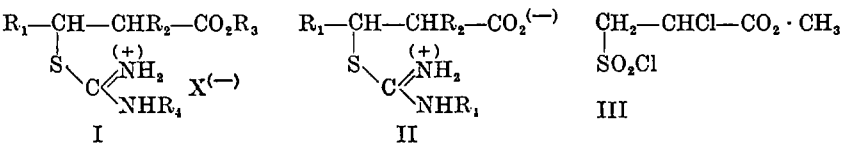
Es ist uns nunmehr auf einem Umwege doch noch gelungen, vom α-Chlor-acrylsäuremethylester ausgehend, die Aminosäure in guter Ausbeute darzustellen dadurch, daß wir den Ersatz des Chloratoms durch die Aminogruppe im Verlauf einer Ringschluß-Reaktion unter Chlorwasserstoffabspaltung bewerkstelligen konnten. Gleichzeitig können wir mit dem zu schildernden Reaktionsverlauf den noch fehlenden, zwingenden Beweis für die Amino-thiazolin-Struktur der sogenannten „α-Amino-β-rhodanpropionsäure" von J. Mauthner[2]) erbringen, die bei der Einwirkung von Kaliumcyanid auf Cystin entsteht und für die soeben A. Schöberl, M. Kawohl und R. Hamm[3]) auf Grund ihres chemischen Verhaltens eine solche heterocyclische Formulierung vorgeschlagen haben. Da diese als 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 (VII) zu benennende Säure bislang immer nur aus natürlichem Cystin erhalten wurde, eröffnet unser Verfahren einen neuen, ergiebigen Weg für die Synthese dieser Säure und — soweit wir aus unseren seitherigen Versuchen schließen können — auch für deren N-Alkylamino- und 5-Alkyl-Derivate.

Zunächst haben wir uns eingehender mit den Umsetzungen von Thioharnstoff mit α, β-ungesättigten Carbonsäuren beschäftigt. Wie H. Erlenmeyer und F. Heitz[4]) am Beispiel der Zimtsäure

[1]) E. Fackler, Diplomarbeit, München 1946; vgl. H. Behringer, Ber. **81**, 326 (1948).
[2]) H. **78**, 28 (1912).
[3]) Ber. **84**, 571 (1951).
[4]) Helv. **25**, 832 (1942).

und der Methyl-atropasäure gefunden haben, kann sich Thioharnstoff einerseits mit der Aminogruppe an die olefinische Doppelbindung α, β-ungesättigter Säuren anlagern, wobei die Carboxylgruppe gleichzeitig mit der zweiten Aminogruppe unter Bildung von Mercapto-dihydro-pyrimidin-Derivaten in Reaktion tritt. Andererseits fand R. Andreasch[5]) schon vor langer Zeit, daß die Addition von Thioharnstoff an ungesättigte Dicarbonsäuren, wie Fumarsäure oder Citraconsäure, aus der Isoform, mit Schwefel als Brückenglied, erfolgt; unter weiterer Beteiligung der diesem benachbarten Carboxylgruppe erhält man bei dieser Reaktion schließlich 2-Imido-thiazolidon-4-essigsäuren-5. Die Anlagerung von Thioharnstoff an α, β-ungesättigte Monocarbonsäuren war Andreasch jedoch nicht gelungen*).

Wir haben nun festgestellt, daß mit den mineralsauren Salzen des Thioharnstoffs und auch des N-Aethylthioharnstoffs in dafür geeigneten Lösungsmitteln eine glatte Anlagerung auch an ungesättigte Monocarbonsäuren und deren Ester unter Bildung der entsprechenden Isothiuroniumsalze (I) erfolgt. Acrylsäure und α-Chlor-acrylsäure, nicht aber Crotonsäure und α-Chlor-crotonsäure, lagern auch freien Thioharnstoff an die Kohlenstoff-Doppelbindung an. Die letzteren Additionsprodukte fassen wir als innere carbonsaure Salze des Isothioharnstoffs (II) auf (neutrale Reaktion wäßriger Lösungen, Titration als „Aminosäuren", wechselseitiger Übergang zwischen den inneren Salzen und den Hydrochloriden):



I II III

($R_1 = H, CH_3$; $R_2 = Cl, Br$; $R_3 = H, CH_3$; $R_4 = H, C_2H_5$.)

Wie die in Tab. I zusammengefaßten Ergebnisse zeigen, sind für die Reaktionsbereitschaft der ungesättigten Säuren und ihrer Ester offensichtlich strukturelle, vielleicht auch sterische Gegebenheiten bestimmend, während keine eindeutige Beziehung zu ihren Dissoziationskonstanten erkennbar ist. α-Brom-β,β-dimethyl-acrylsäure war selbst nicht mit dem chlor- oder bromwasserstoffsauren Salz des Thioharnstoffs in Reaktion zu bringen.

[5]) Monatsh. **16**, 789 (1895); **18**, 56 (1897).

*) Auch Acrylnitril ließ sich nicht an Thioharnstoff selbst anlagern. Ch. D. Hurd und L. L. Gershbein, Amer. Chem. Soc. **69**, 2328 (1947). Im Addukt aus Acrylnitril und N-Phonylthioharnstoff erfolgt die Verknüpfung über das phenylsubstituierte Stickstoffatom. K. Faber und R. Wegler, Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, zit. bei O. Bayer, Angew. Chemie **61**, 229 (1949).

Tab. I

Anlagerungs-Verbindung	hergestellt aus	hergestellt und
S-(β-Carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R_1, R_2, R_3, R_4 = H)	Thioharnstoff-hydrochlorid	Acrylsäure bzw. Acrylsäuremethylester
S-(β-Chlor-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R_1, R_3, R_4 = H, R_2 = Cl)	,,	α-Chlor-acrylsäure
S-(β-Chlor-β-carbomethoxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R_1, R_4 = H, R_2 = Cl, R_3 = CH_3)	,,	α-Chlor-acrylsäuremethylester
S-(β-Brom-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R_1, R_3, R_4 = H, R_2 = Br)	,,	α-Brom-acrylsäure
S-(α-Methyl-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R_1 = CH_3, R_2, R_3, R_4 = H)	,,	Crotonsäure
S-(α-Methyl-β-chlor-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R_1 = CH_3, R_2 = Cl, R_3, R_4 = H)	,,	α-Chlor-crotonsäure
S-(β-Chlor-γ-oxopropyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R_1, R_4 = H, R_2 = Cl, statt $-CO_2R_3$: —CHO)	,,	α-Chlor-acrolein bzw. α-Chlor-acrolein-diäthylacetal
S-(β-Chlor-β-carboxy-äthyl)-N-äthyl-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R_1, R_3 = H, R_2 = Cl, R_4 = C_2H_5)	Äthylthioharnstoff-hydrochlorid	α-Chlor-acrylsäure
S-(β-Carboxy-äthyl)-isothioharnstoff (II, R_1, R_2, R_4 = H)	Thioharnstoff	Acrylsäure
S-(β-Chlor-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff (II, R_1, R_4 = H, R_2 = Cl)	,,	α-Chlor-acrylsäure

Während der Eintritt des Schwefels in β-Stellung zur Carboxyl- bzw. Carboxymethyl-Gruppe im Falle der Acrylsäure und ihres Methylesters feststand — Anlagerung von Thioharnstoff-hydrochlorid an die ungesättigten Verbindungen und die Umsetzung von Thioharnstoff mit β-Jodpropionsäure führen nach dem Abstumpfen zum gleichen S-(β-Carboxy-äthyl)-isothioharnstoff[6]) —, war für das noch unbekannte Additionsprodukt aus α-Chloracrylsäure bzw. α-Chloracrylsäure-methylester, das als Zwischenprodukt für eine Cystin-Synthese dienen sollte, wegen des α-ständigen Substituenten und im Hinblick auf die angeführten unterschiedlichen Ergebnisse von Erlenmeyer und Andreasch, die Konstitution noch zu erhärten. Wir führten es in das nach der Methode von B. Johnson und J. M. Sprague[7]) durch Chlorieren des Hydrochlorids (I, $R_1 = H$; $R_2 = Cl$; $R_3 = CH_3$; $R_4 = H$) erhältliche Sulfochlorid (III) über. Diese Sulfohalogenierung von Isothioharnstoffsalzen gelingt hingegen nicht, wenn eine zum Schwefel α-ständige, freie oder veresterte Carboxylgruppe vorhanden ist[8]). Durch Behandeln mit Barytwasser wird III unter Hydrolyse der Sulfochlorid- und der Ester-Gruppierung und gleichzeitiger Chlorwasserstoffabspaltung in das von H. J. Backer[9]) dargestellte Bariumsalz der *cis*-β-Sulfoacrylsäure verwandelt. Letzteres wurde in das saure Anilinsalz übergeführt und mit dem nach der Vorschrift von Backer aus α-Chlor-acrylsäure und Ammoniumbisulfit hergestellten sauren Anilinsalz der *cis*-β-Sulfoacrylsäure hinsichtlich Kristallform, Analyse und Zersetzungspunkt als identisch befunden. Jedoch erwies sich die Verbindung in beiden Fällen als kristallwasserfrei mit einem Zersetzungspunkt von 148/149° und nicht, wie Backer angibt, mit 1 Mol H_2O kristallisierend und dem Zersetzungspunkt 152 bis 158°.

Läßt man auf das Sulfochlorid (III) Anilin unter guter Kühlung einwirken, so erhält man ein Sulfanilid, in dem die Ester-Gruppierung unverändert vorliegt, das α-ständige Chloratom aber durch den Phenylaminorest ersetzt sein mußte. Es handelt sich hier also um ein Derivat der N-Phenylcysteinsäure. Von III ausgehend sollte sich deshalb auch ein Weg zur Cysteinsäure selbst finden lassen, die bisher nur aus der natürlichen Aminosäure erhalten wurde.

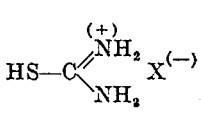
Diese Anlagerung von Thioharnstoffsalzen ist nicht auf α, β-ungesättigte Carbonsäuren und deren Ester beschränkt. Z. B. führt die Umsetzung mit dem gut zugänglichen α-Chloracrolein oder seinem Diäthylacetal zu einem entsprechenden Additionsprodukt. Versuche Thiosemicarbazid-hydrochlorid einer analogen Addi-

[6]) R. Andreasch, Monatsh. **6**, 832 (1885).
[7]) Amer. Chem. Soc. **58**, 1348 (1936); **59**, 1837 (1937).
[8]) J. M. Sprague und B. Johnson, Amer. Chem. Soc. **59**, 2438 (1937).
[9]) Rec. **54**, 200, 523 (1935).

tionsreaktion zu unterwerfen, haben bisher nicht zum Erfolg geführt, während die Umsetzung der freien Halogenacrylsäuren mit Ammoniumdithiocarbaminat zu einem halogenfreien Produkt vom Zersetzungspunkt 190° und der Zusammensetzung $C_4H_5O_2NS_2$ führt, welches isomer mit der von Sir Jan Heilbron und Mitarbeitern[10]) dargestellten 2-Mercapto-thiazolincarbonsäure-4 ist. Mit der näheren Untersuchung der beiden genannten Verbindungen und der sich dabei in mancherlei Hinsicht ergebenden Fragen sind wir beschäftigt.

Wir glauben kaum fehlzugehen, wenn wir den Verlauf der neu gefundenen Anlagerungsreaktionen der Salze des Thioharnstoffs den Additionsreaktionen anderer Thiolverbindungen an die Seite stellen. Nach allgemeiner Ansicht formuliert man die Thioharnstoff-Salze als sich von der Isoform ableitend, mit freier Thiol-Gruppe (IV). Diese werden sich daher weitaus leichter als die freien Thioharnstoffe, bei denen die „Isoform" mit viel weniger Gewicht an der Mesomerie beteiligt ist, somit ohne vorhergehende Prototropie, an die Doppelbindung der α, β-ungesättigten Säuren, Ester und Carbonylverbindungen im Sinne der Formel I anlagern können. Für den Fall der Acrylsäure und der α-Chlor-acrylsäure, die, wie angegeben, in wässeriger Lösung auch freien Thioharnstoff addieren, könnte deren Acidität allein schon hinreichend für die SH-Reaktionsform sein, wobei die besonderen Strukturverhältnisse der beiden Säuren den Eintritt der Reaktion begünstigen. Der eigentliche Mechanismus — ob radikalisch oder kryptoionisch — bleibt dabei noch offen.

Für einen derartigen Reaktionsverlauf unter Beteiligung des Thiol-Kations von IV spricht auch die Beobachtung, daß bei der Umsetzung des Esters der α-Chloracrylsäure mit freiem Thioharnstoff in einer Nebenreaktion erst Chlorwasserstoff abgespalten wird, der zunächst Thioharnstoff-hydrochlorid bilden kann, dessen Anlagerung an noch vorhandenen α-Chlor-acrylsäureester zu dem in geringer Menge faßbaren Hydrochlorid des S-(β-Chlor-β-carbomethoxy-äthyl)-isothioharnstoffs führt, während bei Anwendung von Thioharnstoff-hydrochlorid das Isothiuronium-Salz nahezu quantitativ entsteht. Die andere Möglichkeit, daß das salzsaure Salz des Thioharnstoffs zunächst einer Dissoziation unterliegt und der dabei freiwerdende Chlorwasserstoff sich an den α-Chloracrylsäure-methylester unter Bildung von α,β-Dichlorpropionsäure-methylester anlagert, der dann seinerseits mit Thioharnstoff in der Art reagiert, daß das β-Chloratom unter HCl-Abspaltung substituiert wird, ist auszuschließen, da α-Chloracrylsäure-methylester unter den für die Anlagerungsreaktion gewählten milden Bedingungen Chlorwasserstoff ohne vorher verseift zu werden nicht addiert*). Zudem setzt sich α,β-Dibrompropionsäure-äthylester mit freiem Thioharnstoff erst bei erhöhter Temperatur und dann nicht unter Bildung einer dem Anlagerungsprodukt (I, $R_1 = H$; $R_2 = Br$; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 = H$; $HX = HBr$) entsprechenden Verbindung oder zu 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4(VII), sondern in anderer, noch nicht geklärter Weise, um.

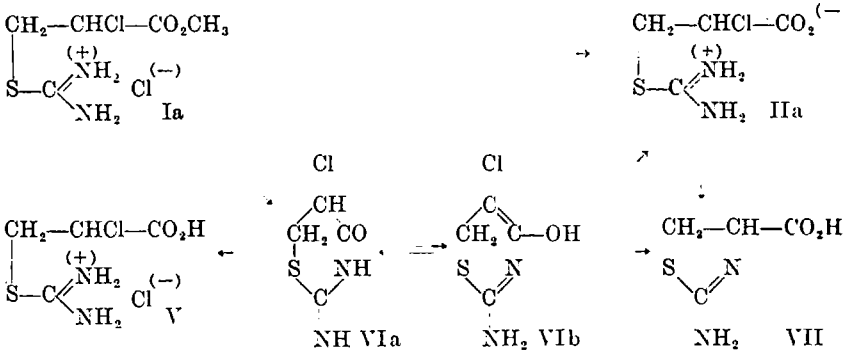


IV

[10]) Chem. Soc. **1948**, 1339.

*) α-Chlor-acrylsäure reagiert erst bei 100° im Einschlußrohr mit rauchender Salzsäure unter Bildung von α,β-Dichlorpropionsäure. (Werigo und Melikow, Ber. **10**, 1499 (1877); R. Otto und H. Bekurts, Ber. **18**, 244 (1895)).

Eine erfolgreiche Durchführung der beabsichtigten Ringschlußreaktion der halogensubstituierten Carboxy- bzw. Carbomethoxyisothiuronium-Salze (I bzw. II) zu Amino-thiazolincarbonsäuren machte wegen der bekanntlich leicht erfolgenden Alkalispaltung zu Mercaptanen[11]) vorher ein genaues Studium ihres Verhaltens gegenüber basisch reagierenden Stoffen erforderlich. Es ergab sich zunächst, daß das chlorwasserstoffsaure Salz des Methylesters (Ia) mit heißer, verdünnter Natronlauge mit 68-proc. Ausbeute oder durch Einwirkung von konz. Salzsäure und darauf folgende Behandlung mit Natriumacetat in 96-proc. Ausbeute in das innere Isothiuronium-Salz der Carbonsäure (IIa) umgewandelt werden kann, das auch unmittelbar aus freiem Thioharnstoff und α-Chloracrylsäure entsteht. Werden Lösungen von Ia dagegen mit 1 Mol konz. Natronlauge oder festem Natriumacetat im Überschuß bei gew. Temperatur versetzt, so resultiert, ebenfalls unter Freisetzung von Methylalkohol, eine Substanz, die noch fest gebundenes Chlor enthält und wegen ihrer Aufspaltung mit Salzsäure zum Chlorhydrat (V) einerseits und ihrer Umwandlung in das innere Isothiuronium-Salz (IIa) beim Umkristallisieren aus verd. Essigsäure andrerseits als das noch nicht bekannte 2-Amino-4-oxy-5-chlorthiazin (VIa ⇌ VIb) angesprochen werden muß. Auch die nicht halogensubstituierten 4-Oxo-2-alkylimino-tetrahydro-1.3-thiazine erleiden nach Langlet[12]) diese leichte hydrolytische Ringaufspaltung und haben wie jenes nur schwach basische Eigenschaften.



Der erwähnte Übergang eines Isothiuroniumsalzes in ein Thiazinderivat ließ sich ferner auch am Anlagerungsprodukt von N-Aethyl-thioharnstoff-hydrochlorid an α-Chlor-acrylsäuremethylester durch Behandeln mit verdünntem Ammoniak bewerkstelligen;

[11]) Vgl. hier R. Andreasch, Ber. **12**, 1385 (1879) und [6]).
[12]) Beilstein, 4. Aufl., Bd. **27**, 247.

es entsteht das VI entsprechende 2-N-Aethylamino-4-oxy-5-chlor-1.3-thiazin, dessen halogenfreie Stammkörper von Langlet[12]) aus β-Jodpropionsäure und N-Alkylthioharnstoffen mit Essigsäureanhydrid dargestellt wurden*).

Ein Ersatz des Chloratoms durch die Aminogruppe in den genannten Thiazin-Abkömmlingen ist uns bislang noch nicht geglückt.

Während diese Cyclisierung zum hydrierten Thiazinsystem bisher nur bei den veresterten Derivaten des Isothioharnstoffs beobachtet wurde, gelang der geplante Ringschluß zum Thiazolin sowohl ausgehend vom Chlorhydrat des Isothiuronium-esters (Ia), wie vom inneren Salz des Isothioharnstoffs (IIa). Wird Ia mit Alkaliacetat in der Hitze behandelt, so entsteht — wohl über die Stufe des Thiazins und des daraus hydrolytisch sich bildenden inneren Salzes — die 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 (VII), also unter gleichzeitiger Verseifung der Estergruppierung, in 30-proc. Ausbeute neben anderen Produkten. In 70-proc. Ausbeute entsteht VII, wenn man zur heißen, wässerigen Suspension von IIa verd. Natronlauge, verd. Ammoniak, am besten Natriumbicarbonat langsam zusetzt.

Für die präparative Darstellung der 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 ist die Isolierung der genannten Zwischenprodukte nicht erforderlich. Im Versuchsteil geben wir eine Vorschrift an, nach der man sie, ausgehend von α-Chlor-acrylsäureester und Thioharnstoff, ohne Wechsel des Reaktionsgefäßes in 68,5-proc. Ausbeute, bezogen auf den Ester, gewinnt.

Daß der Ringschluß im gewünschten Sinne unter Verknüpfung der Aminogruppe mit dem zum Carboxyl α-ständigen C-Atom erfolgt war, ging bei dem damaligen Stand der Untersuchung überzeugend aus dem Ergebnis der Entschwefelung mit Raney-Nickel hervor. Wir erhielten Alanin.

Bemerkenswert ist noch, daß das Anlagerungsprodukt von α-Bromacrylsäure an das chlor- oder bromwasserstoffsaure Salz des Thioharnstoffs beim Behandeln mit Natriumacetat unter Verlust des Halogens keine Amino-thiazolincarbonsäure liefert, die aus der α-Chlor-acrylsäure über das Zwischenprodukt IIa in so glatter Reaktion entsteht. Die nähere Untersuchung dieser Reaktion steht noch aus.

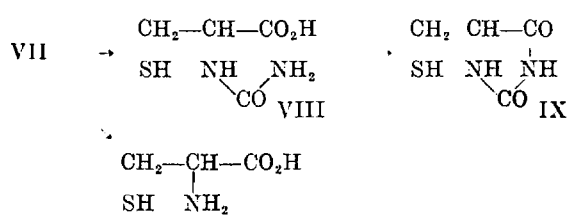
Unsere synthetische 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4, welche mit 3 Mol Kristallwasser kristallisiert, liegt konfigurativ als Racemform vor. Wir haben sie mit aus Haar-Cystin nach den Angaben von A. Schöberl und R. Hamm[13]) hergestellter „α-Amino-β-rhodan-propionsäure" verglichen. Eine Kristallwasser-Bestimmung ergab

*) Bezüglich der Substituenten-Stellung an den Stickstoffatomen schließen wir uns vorläufig Langlet an.

[13]) Ber. 81, 210 (1948).

auch für letztere 3 Mol, wie dies auch für die synthetische nach der Methode von K. Fischer[14]) gefunden wurde, während Mauthner und Schöberl nur 1 Mol angeben. Jedoch verliert die 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 2 Mol Kristallwasser ziemlich leicht, das letzte nach Mauthner[2]) erst bei 100° i. V.. Wasserfrei ist sie, wie wir feststellen können, jedoch außerordentlich hygroskopisch, so daß von der Analyse der wasserfreien Substanz abgesehen wurde. Im übrigen können wir die Beobachtungen Mauthners und Schöberls hinsichtlich der Polymorphie und der chemischen Eigenschaften der Amino-thiazolincarbonsäure bestätigen, insbesonders ihr Verhalten bei der Aminostickstoff-Bestimmung nach van Slyke, bei der auch wir zu hohe Werte fanden. Die elektrometrische Titration des basischen Stickstoffs mit Überchlorsäure ergibt jedoch Übereinstimmung mit dem berechneten Wert. Ferner gelang es uns auch ein Acetyl-Derivat der 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4, sowohl mit Essigsäureanhydrid wie mit Acetylchlorid zu erhalten.

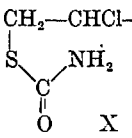
Als wir im Verlauf dieser Arbeit die Identität der „Rhodan-aminopropionsäure" mit der auf dem angegebenen Wege erhaltenen 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 erkannt hatten, erschien uns zunächst ihre Überführung in Cystein bzw. Cystin als aussichtslos. Aus den Arbeiten S. Gabriels[15]) war bekannt, daß das Amino-thiazolin-Ringsystem sich gegen Säureeinwirkung außerordentlich resistent verhält; insbesonders trifft dies für die „Rhodan-amino-propionsäure" zu[13]). Beim Versuch, den heterocyclischen Ring dieser Säure mit starkem Alkali aufzuspalten, wird der schwefelhaltige Ring zwar geöffnet, wobei intermediär wohl die entsprechende Ureidosäure (VIII) entsteht[13]), bei anschließender Säurezersetzung erfolgt aber ein neuer Ringschluß zum Cystein-hydantoin (IX), das seinerseits bisher noch nicht hydrolytisch zur Aminosäure verseift werden konnte. Nachdem auch unsere dahingehenden Versuche, selbst unter extremen Bedingungen, fehlgeschlagen waren, richteten sich unsere Bemühungen darauf, die Aminogruppe



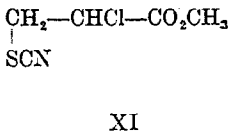
[14]) Angew. Chemie **48**, 394 (1935).
[15]) Z. B. Ber. **22**, 1139 (1889); **28**, 2936 (1895).

in der Thiazolin-carbonsäure bzw. ihrer Vorstufen durch Sauerstoff oder Schwefel zu ersetzen, da nach Arbeiten von Heilbron und Mitarbeitern[16,10]) die entsprechenden Thiazolidone und Mercapto-thiazolin-carbonsäuren leicht hydrolytisch zu den zugehörigen α-Amino-β-mercapto-carbonsäuren aufgespalten werden können.

In dieser Absicht wurde zuerst versucht, die Isothiuronium-Verbindungen (Ia bzw. IIa) mit Hydroperoxyd nach der von Th. Lennartz[17]) angegebenen Methode zu desaminieren, wobei sich jedoch die zugehörigen Thiocarbaminate (X) nicht erhalten ließen. Bei der Einwirkung von salpetriger Säure in essigsaurer Lösung auf I, sowie auf die 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 erhielten wir aus dem Isothioharnstoff-Derivat eine Verbindung, bei welcher es sich nicht um den gewünschten Thiocarbaminsäure-S-ester (X), ihrer Zusammensetzung nach vielmehr um den Methylester der α-Chlor-β-rhodan-propionsäure (XI) handelt, während im Falle der Amino-thiazolin-carbonsäure neben Ausgangsmaterial kein identifizierbares Reaktionsprodukt zu fassen war.



X



XI

In diesem Zusammenhang war es weiter nicht ausgeschlossen, daß mit Hilfe von Thioessigsäure ein Austausch der Imidogruppe in VII gegen doppelt gebundenen Schwefel hätte gelingen können*). Jedoch handelt es sich dabei um eine verwickeltere Reaktionsfolge, die nach der Bruttogleichung

$$C_4H_6O_2N_2S + 3\,CH_3COSH \longrightarrow C_{10}H_{12}O_3N_2S_3 + 2\,H_2O + H_2S$$

verläuft. Ihre Aufklärung und die Prüfung des Verhaltens anderer Verbindungen der Thiazolin-Reihe und verwandter Heterocyclen gegenüber Thiosäuren möchten wir uns vorbehalten**).

Schließlich gelang uns eine hydrierende Aufspaltung des heterocyclischen Ringes in VII mit Hilfe naszierenden Wasserstoffs, und zwar in alkalischem Medium, während nach Schöberl und Hamm[13]), wie wir bestätigen können, bei saurer Reaktion die

[16]) Chem. Soc. **1948**, 1062.

[17]) Ber. **75**, 839 (1942).

*) Vgl. hierzu den Austausch von Sauerstoff gegen Schwefel bei Thiazolonen, H. Behringer und H. W. Stein, Ber. **82**, 200 (1949).

) Vgl. auch die Vorstellungen von W. N. Aldridge, Biochem. J. **48, 271 (1951) über die Umsetzung von am Ringstickstoff acylierten Abkömmlingen von Aminothiazolincarbonsäuren mit Thiolverbindungen.

Hydrogenolyse des Aminothiazolinringes nicht gelingt. So erhielten wir bei der Reduktion von VII mit Natriumamalgam in wässeriger Lösung unter Methylaminbildung Cystein, das über sein $HgCl_2$-Addukt, nach Zerlegen mit Schwefelwasserstoff und Oxydation in üblicher Weise, als Cystin isoliert wurde (Ausbeute 62,5 Proc. d. Th.). Um das Natriumamalgam zu umgehen, haben wir die Reduktion der 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 endlich auf elektrolytischem Wege durchgeführt, wobei die alkalische Reaktion im Kathodenraum durch geeignete Wahl des Anolyten von sich aus gegeben ist. Die dabei bisher erreichten Ausbeuten von rund 70 Proc. d. Th. an Cystin lassen sich durch systematische Versuche zweifellos noch erhöhen.

Für die kostenlose Ausführung eines großen Teiles der Analysen haben wir den Chemischen Werken der Gewerkschaft Rheinpreußen, insbesonders dem Leiter der dortigen Analytischen Abteilung, Herrn Dr. Heinrich Schmitz, sehr zu danken. Herr Hans Geyer in unserem Mikroanalytischen Laboratorium hat die Arbeit durch mehrere Mikroanalysen unterstützt.

Beschreibung der Versuche

Das für die Anlagerungsreaktionen benötigte Thioharnstoff- bzw. N-Äthylthioharnstoff-hydrochlorid wird entweder nach H. P. Stevens[18]) durch Auflösen des Thioharnstoffs (TH) in warmer, konzentrierter Salzsäure und anschließendem Abdestillieren des Überschusses i. V. oder nach A. Hantzsch[19]) durch Sättigen der alkohol. Lösung des TH mit Chlorwasserstoff dargestellt. Im ersteren Falle wird das im Kolben zurückbleibende TH-HCl mit dem jeweils verwendeten Lösungsmittel aufgenommen, im zweiten Falle stört der überschüssige Chlorwasserstoff die Reaktion nicht.

S-(β-Carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R_1, R_2, R_3, R_4 = H)

3,8 g TH als TH-HCl werden in Alkohol oder Eisessig mit 3,6 g Acrylsäure bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach kurzer Zeit Abscheidung einer farblosen Substanz, die aus Eisessig umkristallisiert den Schmp. 145° zeigt. Ausb. 96,5 Proc. d. Th.

$C_4H_9O_2N_2SCl$ (184,63)	Ber.	C 26,02	H 4,91	N 15,17	S 17,36	Cl 19,20
	Gef.	» 26,45	» 4,80	» 15,62	» 17,25	» 19,14

Die Umsetzung von TH-HCl mit Acrylsäuremethylester führt unter Verseifung zum gleichen Produkt.

[18]) Chem. Soc. **1902**, 79.
[19]) A. **296**, 94 (1897).

S-(β-Brom-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid
(I, R_1, R_3, R_4 = H, R_2 = Br)

4 g α-Brom-acrylsäure mit 2 g TH als Hydrochlorid in Eisessig einige Zeit auf dem Wasserbad erwärmt, der Überschuß des Lsm. i. V. abgedampft und der hinterbleibende, zähe Rückstand aus Eisessig umkristallisiert. Die analysenreine Substanz zersetzt sich bei 145°.

$C_4H_5O_2N_2SBrCl$ (263,53)	Ber.	C 18,22	H 3,05	S 12,16	Halogen	43,77
	Gef.	» 18,57	» 3,05	» 12,38	»	43,89

S-(β-Chlor-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff(-hydrochlorid)
(I, R_1, R_3, R_4 = H, R_2 = Cl)

2,3 g TH als Hydrochlorid mit 3,2 g α-Chlor-acrylsäure wie vorher umgesetzt. Die Reaktion verläuft quantitativ. Das entstandene Hydrochlorid wurde nicht als solches analysiert, sondern in Wasser gelöst, mit Natriumacetat abgestumpft, wobei das innere Salz (II, R_1, R_4 = H, R_2 = Cl) in 80- bis 90-proc. Ausbeute erhalten wird. Aus Wasser Zersp. 161/163°.

$C_4H_7O_2N_2SCl$ (182,61)	Ber.	C 26,30	H 3,86	N 15,34	S 17,55	Cl 19,41
	Gef.	» 26,58	» 3,80	» 15,30	» 17,87	» 19,28

S-(β-Chlor-β-carboxy-äthyl)-N-äthyl-isothioharnstoff-hydrochlorid
(I, R_1, R_3 = H, R_2 = Cl, R_4 = C_2H_5)

Aus 4,2 g N-Äthyl-thioharnstoff als Chlorhydrat in Alkohol und 4,2 g α-Chlor-acrylsäure wie oben. Rohausbeute 95% d. Th. Nach Umfällen aus Eisessig/Essigester farblose Kristalle vom Zersp. 115°.

$C_6H_{12}O_2N_2SCl_2$ (247,13)	Ber.	C 29,16	H 4,89	N 11,33
	Gef.	» 29,38	» 5,00	» 11,59

S-(β-Chlor-β-carbomethoxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid
(I, R_1, R_4 = H, R_2 = Cl, R_3 = CH_3)

Aus 7,6 g TH als Hydrochlorid in Alkohol und 12 g α-Chlor-acrylsäuremethylester wie vorher. Ausbeute 85 Proc. Nach Umkristallisieren aus Eisessig farblose Kristalle vom Zersp. 178/180°.

$C_5H_{10}O_2N_2SCl_2$ (233,11)	Ber.	C 25,76	H 4,32	N 12,02	S 13,75	Cl 30,42
	Gef.	» 26,04	» 4,37	» 11,86	» 13,73	» 30,75
	Ber.	OCH_3 13,3				
	Gef.	» 13,3				

S-(α-Methyl-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff(-hydrochlorid)
(I, R_1 = CH_3, R_2, R_3, R_4 = H)

Wie vorher aus 3,5 g TH als Chlorhydrat und 4 g Crotonsäure in Alkohol mit 85-proc. Ausb. Das Reaktionsprodukt wurde zur Analyse in das innere Salz (II) durch Abstumpfen der wässerigen Lösung mit 80-proc. Ausbeute übergeführt. Aus Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 167°.

$C_5H_{10}O_2N_2S$ (162,2)	Ber.	C 37,02	H 6,21	S 19,76
	Gef.	» 36,78	» 6,12	» 19,43

S-(α-Methyl-β-chlor-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff(-hydrochlorid)
(I, R_1 = CH_3, R_2 = Cl, R_3, R_4 = H)

12 g α-Chlor-crotonsäure werden mit 8 g TH als Chlorhydrat in Eisessig 3 bis 4 Tage auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abdampfen des Lsm. i. V. wird die

honigartige Masse mit Äther angerieben, wobei nicht umgesetzte α-Chlor-crotonsäure zurückerhalten wird. Auch hier wurde das gebildete Hydrochlorid in wäßriger Lösung mit Natriumazetat in das innere Salz (II) verwandelt. Ausbeute 55 Procent d. Th. Aus Wasser farblose Kristalle vom Zersp. 164°.

$C_5H_9O_2N_2SCl$ (196,64)	Ber.	C 30,53	H 4,61	N 14,24	S 16,30	Cl 18,03
	Gef.	» 30,41	» 4,83	» 14,24	» 16,26	» 17,58

Bei der Titration mit Formaldehyd nach Soerensen (n/5-NaOH) werden 2 Äquivalente verbraucht, wobei neben der Absättigung der Carboxylgruppe noch HCl abgespalten wird, wie eine anschließende Halogenbestimmung nach Volhard zeigt:

Ber. Äquivalentgew.	98,32	Ber. Cl	18,03
Gef. »	103,5	Gef. »	19,50

S-(β-Chlor-γ-oxopropyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid
(I, R_1, R_4 = H, R_2 = Cl, statt $—CO_2R_3$: —CHO)

Aus 1,6 g TH als Hydrochlorid und 3,2 g α-Chlor-acrolein-diäthylacetal (aus α-Chloracrolein[20]) mit Diäthylsulfit erhalten) in Alkohol unter guter Kühlung wie oben in 85-proc. Ausbeute. Aus Eisessig farblose Kristalle vom Zersp. 140°.

Bei Anwendung des freien Aldehyds an Stelle des Acetals wird die gleiche Substanz erhalten. Bisher gelang es noch nicht, die Carbonyl-Funktion mit Semicarbazid, Hydroxylamin, Phenyl-hydrazin oder 2.4-Dinitro-phenylhydrazin nachzuweisen.

$C_4H_8ON_2SCl_2$ (203,08)	Ber.	C 23,65	H 3,97	N 13,79	S 15,78	Cl 34,92
	Gef.	» 23,73	» 3,73	» 13,72	» 16,37	» 35,19

S-(β-Carboxy-äthyl)-isothioharnstoff
(II, R_1, R_2, R_4 = H)

2,4 g Acrylsäure werden mit 2,5 g TH in Dioxan, Alkohol, Eisessig oder Wasser kurz auf dem Wasserbad erwärmt. Nach einiger Zeit Abscheidung farbloser Kristalle vom Zersp. 170/172°. Die Umsetzung verläuft quantitativ.

Diese Substanz gibt mit der nach Andreasch[6]) hergestellten Vergleichssubstanz bei der Mischprobe keine Depression. Zur Analyse wurde bei 100° i. V. getrocknet.

$C_4H_8O_2N_2S$ (148,17)	Ber.	C 32,42	H 5,43	N 18,91	S 21,63
	Gef.	» 32,60	» 5,47	» 18,61	» 21,75

S-(β-Chlor-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff
(II, R_1, R_4 = H, R_2 = Cl)

Aus 2,1 g α-Chlor-acrylsäure und 1,6 g TH in Dioxan, Alkohol, Eisessig oder Wasser wie oben. Farblose Kristalle aus Wasser vom Zersp. 158/161°. Ausbeute 90 Proc. d. Th.

Versuche, TH an Acrylsäuremethylester anzulagern, lieferten quantitativ TH zurück. Wird dagegen TH mit α-Chlor-acrylsäuremethylester im Molverhältnis 1:1 oder 1:2 in alkoholischer Lösung unter gleichen Bedingungen wie oben umgesetzt, so resultiert neben einem nicht näher untersuchten, gelben, hochschmelzenden Reaktionsprodukt S-(β-Chlor-β-carbomethoxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid, jedoch nur in 10- bzw. 20-proc. Ausbeute.

Bei der Formoltitration des S-(β-Chlor-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoffs nach Soerensen mit n/5-NaOH werden 2 Äquivalente Alkali verbraucht, eines für

[20]) A. Berlande, Bull. (4) **37**, 1385 (1925); H. Schulz und H. Wagner, Angew. Chemie **62**, 109 (1950).

die Neutralisation der Carboxylgruppe, das zweite für die Abspaltung des Chloratoms, wie eine im Anschluß an die Formoltitration sofort vorgenommene Halogenbestimmung nach Volhard ergibt:

$C_4H_7O_2N_2SCl$ (182,61)	Ber.	Äquivalentgew. 91,3	Cl 19,41
	Gef.	» 90,6	» 19,35

2-Chlor-propan-carbonsäure-1-methylester-sulfosäure-3-chlorid (III)

50 g des Isothioharnstoff-hydrochlorids (I, R_1, R_4 = H, R_2 = Cl, R_3 = CH_4) in 400 ccm Wasser aufgeschlämmt, werden bei 8 bis 10° 6 bis 8 Stunden chloriert. Das entstandene gelbliche Öl wird in Äther aufgenommen und mit 5-proc. Natriumbisulfit-Lösung, Sodalösung und Wasser gewaschen und der Hochvakuum-Destillation unterworfen. Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 88—93° 0,01 mm Hg. Ausbeute 57 Proc. d. Th.

$C_4H_6O_4SCl_2$ (221,05)	Ber.	Cl 32,08	S 14,50	OCH_3 14,04
	Gef.	» 31,75	» 14,69	» 13,47

N-Phenyl-cysteinsäure-methylester-sulfanilid

Zu einer Lösung von III in Alkohol wird unter guter Kühlung tropfenweise Anilin gegeben und die ausfallenden farblosen Kristalle aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 177,5°.

$C_{16}H_{18}O_4N_2S$ (334,37)	Ber.	C 57,47	H 5,42	N 8,37	OCH_3 9,28
	Gef.	» 57,47	» 5,62	» 8,30	» 9,65
	Molgew. (Rast)		326,7		

Bariumsalz der cis-β-Sulfo-acrylsäure

20 g des Sulfochlorids (III) werden mit 60 g Bariumhydroxyd in 800 ccm Wasser unter Rühren eine Stunde erhitzt. Nach dem Abkühlen durch Einleiten von Kohlendioxyd den Überschuß an Bariumhydroxyd entfernen; aus dem Filtrat kristallisiert das Bariumsalz aus. Ausbeute 31 g (91 Proc. d. Th.). Zur Analyse dreimal aus Wasser umkristallisiert.

$C_3H_2O_5SBa \cdot 5\,H_2O$ (377,54)	Ber.	C 9,54	H 3,20	S 8,49	H_2O 23,86	Ba 36,39
	Gef.	» 9,66	» 3,60	» 8,82	» 22,51	» 38,50

Das Salz verwittert leicht an der Luft, daher der etwas zu niedrig gefundene Wassergehalt und der zu hohe Ba-Wert.

Saures Anilinsalz der cis-β-Sulfo-acrylsäure

31 g des Barium-sulfacrylats werden mit 8,1 g konz. Schwefelsäure in Wasser zersetzt und nach Filtrieren 7,6 g Anilin zugegeben. Nach dem Entfernen des Wassers i. V. wird die resultierende Salzmasse in der eben notwendigen Menge warmen Wassers gelöst und in eine Kältemischung gebracht. Zuerst kristallisiert eine Fraktion vom Zersp. 260° (neutrales Anilinsalz?), dann das saure Salz in charakteristischen rhombischen Kristallen vom Zersp. 146/148°.

$C_9H_{11}O_5NS$ (245,23)	Ber.	C 44,08	H 4,52	N 5,71	S 13,07
	Gef.	» 43,97	» 4,60	» 5,48	» 13,10

Zum Vergleich wurde das saure Anilinsalz auch nach Backers Vorschrift[9]) hergestellt, das ebenfalls den Zersp. 146/148° zeigt und bei der Mischprobe keine Depression ergibt.

Gef. C 44,50 H 4,58 N 5,49.

Beide Präparate wurden im lufttrockenen Zustand erst mehrere Tage nach ihrer Herstellung analysiert. Nur das aus dem Isothioharnstoff-Derivat hergestellte saure Anilinsalz ergab nach dem Trocknen i. V. bei 100° noch einen Wassergehalt von 0,47 %, der bei Berechnung der obigen Analyse nicht in Abzug gebracht wurde.

Umsetzung von α-Chlor- *und* α-Brom-acrylsäure *mit* Ammoniumdithiocarbaminat

Zu einer wässerigen Lösung von 1,4 g Ammonium-dithiocarbaminat gibt man unter guter Kühlung 1,26 g α-Chloracrylsäure oder die äquivalente Menge α-Bromacrylsäure. Man erhält 1,1 g einer schwach rosa gefärbten Substanz, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser in schönen, farblosen Kristallen vom Zersp. 190/194° erhalten wird.

Für $C_4H_5O_2NS_2$ (163,20)	Ber.	C 29,43	H 3,08	N 8,58	S 39,29
	Gef.	» 29,66	» 3,04	» 8,53	» 38,93

Äquivalentgew. ($^1/_5$n NaOH): 85,5.

S-(β-Chlor-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff
(II, R_1, R_4 = H, R_2 = Cl) aus I (R_1, R_1 = H, R_2 = Cl, R_3 = CH_3)

a) Zu 3 g I in Wasser werden 0,515 g Ätznatron (1 Mol) gegeben und 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen kristallisieren 1,6 g des inneren Salzes (II) vom Zersp. 162° aus. Ausbeute 68 Proc. d. Th.

b) 18,6 g I werden mit 50 ccm konz. Salzsäure $^3/_4$ Stunden unter Rückfluß gekocht, der Salzsäureüberschuß i. V. entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen, hierauf mit Natriumacetat abgestumpft. Man erhält (II) in 96-proc. Ausbeute.

2-Amino-4-oxy-5-chlor-1.3.-thiazin (VIb bzw. VIa)

12 g I (R_1, R_4 = H, R_2 = Cl, R_3 = CH_3) werden in wässeriger Lösung unter Kühlung langsam mit 2,7 g Ätznatron (1 Mol) versetzt. Die ausfallende farblose Substanz wird aus Wasser umkristallisiert. Bei 178° fällt sie zu einer braunen Masse zusammen, die sich bei 220° vollends zersetzt. Ausbeute 95 Proc. d. Th.

Die gleiche Verbindung kann auch durch Zugabe eines Überschusses von Natriumacetat zu der kalten wässerigen Lösung von I mit 80-proc. Ausbeute erhalten werden.

$C_4H_5ON_2SCl$ (164,60)	Ber.	C 29,15	H 3,06	N 17,02	S 19,47	Cl 21,54
	Gef.	» 29,19	» 3,09	» 17,16	» 19,16	» 21,63

S-(β-Chlor-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff
(II, R_1, R_4 = H, R_2 = Cl)

Entsteht aus VIb bzw. VIa bei kurzem Kochen mit verd. Essigsäure. Das salzsaure Salz von II bildet sich aus VIb bzw. VIa beim Aufkochen mit verd. Salzsäure, das beim Abstumpfen mit Natriumacetat wieder in II übergeführt werden kann.

2-N-Äthylamino-4-oxy-5-chlor-1.3.-thiazin

Zu 9,2 g I (R_1 = H, R_2 = Cl, R_3 = CH_3, R_4 = C_2H_5) in Wasser wird langsam unter Reiben mit dem Glasstab verdünntes Ammoniak gegeben. Das Thiazin scheidet sich in farblosen Kristallen ab, die nach dem Umkristallisieren aus Eisessig einen Zersp. von 158° zeigen. Ausbeute 70 Proc. d. Th.

$C_6H_9ON_2SCl$ (192,65)	Ber.	C 37,40	H 4,70	N 14,54	S 16,64	Cl 18,40
	Gef.	» 37,66	» 5,05	» 14,34	» 16,09	» 18,28

Versuche, mit flüssigem Ammoniak, Natriumamid, Urotropin und Phtalimidkalium in geeigneten Lösungsmitteln das Chloratom in den dargestellten Thiazinen durch die Aminogruppe zu ersetzen, schlugen fehl.

2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 (VII)

a) Zur warmen wässerigen Lösung von S-(β-Chlor-β-carbomethoxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid gibt man Natriumacetat im Überschuß und erwärmt eine Stunde auf dem Wasserbad. Nach dem Abkühlen kann VII mit 30-proc. Ausbeute erhalten werden.

b) 13,9 g S-(β-Chlor-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff werden in 35 ccm Wasser aufgeschlämmt und gerührt. Bei 80° wird in die Suspension langsam verd. Ammoniak, verd. Natronlauge, am besten festes Natriumbicarbonat portionsweise gegeben, bis eine klare Lösung vorliegt. Sie wird evtl. mit Tierkohle behandelt. Nach dem Abkühlen scheidet sich VII als farblose Kristallisation in 70-proc. Ausbeute ab.

c) Zur präparativen Darstellung werden 8 g TH in 100 ccm Alkohol aufgeschlämmt, bis zur Auflösung Chlorwasserstoff eingeleitet und zu dieser Lösung 12 g α-Chloracrylsäuremethylester gegeben. Es wird eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und über Nacht stehen gelassen, worauf der Alkohol i. V. abdestilliert und der Rückstand anschließend mit konz. Salzsäure 45 Minuten lang unter Rückfluß verseift wird. Die überschüssige Salzsäure zieht man i. V. ab und nimmt den honigartigen Rückstand mit Wasser auf, neutralisiert unter Kühlung mit festem Natriumbicarbonat, worauf sich S-(β-Chlor-β-carboxy-äthyl)-isothioharnstoff abscheidet. Die weitere Verarbeitung auf 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 geschieht wie unter b) angegeben.

Auf die Tierkohlebehandlung läßt sich fast stets verzichten und somit kann die Umsetzung in ein und demselben Reaktionsgefäß durchgeführt werden. Gesamtausbeute bezogen auf α-Chloracrylsäure-methylester rund 70 Proc. d. Th. Zersp. nach Umkristallisieren aus Wasser bei langsamem Erhitzen 205—210°, nach Braunfärbung ab 180°.

$C_4H_6O_2N_2S \cdot 3H_2O$ (200,19)	Ber.	C 24,00	H 6,04	N 14,00	S 16,02	H_2O 27,00
	Gef.	» 24,40	» 6,01	» 14,06	» 15,99	» 26,80

Amino-Stickstoff nach van Slyke: Ber. 7,00 Gef. 10,00.
Elektrometrische Titration des Amino-Stickstoffs mit Überchlorsäure: Ber. 7,00 Gef. 6,90.

Hydrochlorid von VII[2]), aus Eisessig/konz. Salzsäure (1:1), Schmp. 177°.

$C_4H_7O_2N_2SCl$ (182,61)	Ber.	C 26,30	H 3,86	N 15,34	S 17,55	Cl 19,41
	Gef.	» 26,33	» 3,81	» 15,19	» 17,46	» 19,70

Acetylverbindung

a) VII mit überschüssigem Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbad bis zur eben erfolgten Lösung erwärmt. Der Überschuß Essigsäureanhydrid wird i. V. abgezogen und der Rückstand mit sehr wenig Wasser verrieben. Zur Reinigung wird das rötlich gefärbte Kristallpulver mehrfach mit Eisessig ausgekocht. Ausbeute 50 Proc. der eingesetzten VII; Zersp. 239°.

b) Mit Acetylchlorid in Pyridin läßt sich VII ebenfalls acetylieren. Reinigung des stark rotgefärbten Rohprodukts wie unter a). Zersp. 235°.
Das Acetylderivat löst sich wie die Ausgangsverbindung sowohl in verd. Ammoniak, wie in verd. Salzsäure.

$C_6H_8O_3N_2S$ (188,19)	Ber.	C 38,29	H 4,28	N 14,88	S 17,03	CH_3CO 22,87
	Gef.	» 38,32	» 4,07	» 15,11	» 17,00	» 22,35
						22,75

Äquivalentgew. (n/10-NaOH): 185.

2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 („α-Amino-β-rhodan-propionsäure") aus Haar-Cystin[13]), umkristallisiert aus Wasser, Zersp. 205—210°, nach Braunfärbung ab 180°. Bei der Mischprobe mit synth. VII keine Depression. Die Substanz wurde wie oben lufttrocken analysiert:

$C_4H_6O_2N_2S \cdot 3\,H_2O$ (200,19)	Ber.	C 24,00	H 6,04	N 14,00	S 16,02	H_2O 27,00
	Gef.	» 24,20	» 5,76	» 13,85	» 16,42	» 26,10

Alanin aus 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 2 g VII werden mit 10 g Raney-Nickel in wässeriger Lösung 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Filtration und Eindampfen i. V. hinterbleibt Alanin, das als Benzoyl-alanin durch die Mischprobe (Schmp. 162°) identifiziert wurde. Ausbeute an Alanin 60 Proc. d. Th.

Beim Behandeln des Isothioharnstoff-hydrochlorids (Ia) und des inneren Isothiuronium-salzes (IIa) mit Perhydrol in Eisessig konnte nur Ausgangsmaterial zurückerhalten werden. Dagegen gibt 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 unter denselben Bedingungen eine aus Alkohol schön kristallisierende Verbindung vom Schmp. 131°, die schwefelfrei und explosiv ist.

Umsetzung von S-(β-Chlor-β-carbomethoxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (Ia) mit Natriumnitrit. 83 g von Ia werden in wässeriger Lösung mit 28 g Natriumnitrit unter Kühlung portionsweise versetzt und drei Tage sich selbst überlassen. Unter Gasentwicklung scheidet sich ein braunes Öl ab, das nach dem Waschen der Hochvakuum-Destillation unterworfen wurde. Siedep. 79—80° 0,01 mm Hg. Zur Reinigung mehrmals im Hochvakuum destilliert.

Für $C_5H_6O_2NSCl$ (XI) (179,6)

Ber.	C 33,43	H 3,36	N 7,79	S 17,85	Cl 19,74	OCH_3 17,28
Gef.	» 33,59	» 3,55	» 7,63	» 16,89	» 19,39	» 17,20

Molgew. (Beckmann) 202, 203.

Umsetzung von 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 mit Thioessigsäure. 4 g von VII werden mit Thioessigsäure übergossen und auf dem Wasserbad zwei Stunden erwärmt. Die überschüssige Thiosäure wird i. V. abgedampft und der Rückstand zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 3 g gelber Kristalle vom Schmp. 149°. Die Substanz ist in Wasser und verd. Salzsäure unlöslich, aber in konz. Salzsäure löslich. Mit Natriumbicarbonat keine CO_2-Entwicklung, keine Reaktion mit Ninhydrin.

Für $C_{10}H_{12}O_3N_2S_3$ (304,38)	Ber.	C 39,46	H 3,97	N 9,20	S 31,60
	Gef.	» 39,40	» 4,00	» 9,05	» 32,13

Molgew. (Rast): 299, 296.

Acetylbestimmung: für 3 CH_3CO Ber. 42,42 Gef. 42,40

Cystin *aus* 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4

a) 4 g von VII werden in Wasser mit 180 g 5-proc. Natriumamalgam portionsweise, ohne zu erwärmen, im Verlaufe von 6 bis 8 Stunden versetzt. Nach beendeter Reduktion wird mit konz. Salzsäure schwach angesäuert und mit gesättigter Sublimat-Lösung das gebildete Cystein als Quecksilber-Verbindung ausgefällt. Diese wird in üblicher Weise mit Schwefelwasserstoff zerlegt und anschließend mit Hydroperoxyd, Jodlösung oder Luftsauerstoff, wie bekannt, zu Cystin dehydriert. Ausbeute: 1,5 g Cystin (62,5 Proc. d. Th.). Nach zweimaligem Umfällen Zersp. 223°. Hiernach handelt es sich um ein Gemisch von rac.- und meso-Cystin.

$C_6H_{12}O_4N_2S_2$ (240,28)	Ber.	C 29,99	H 5,03	N 11,66	S 26,69
	Gef.	» 29,95	» 5,14	» 11,44	» 27,02

b) 10 g von VII in 100 ccm Wasser als Katholyt und eine Lösung von 5 g Natriumchlorid in 100 ccm Wasser als Anolyt werden unter Verwendung eines Diaphragmas mit 4 bis 5 Amp. und 6 bis 10 Volt insgesamt mit 62 Amp.-Stunden elektrolysiert. Als Anode dient ein Platin-Blech, als Kathode Quecksilber. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter a) beschrieben. Ausbeute an Cystin rund 70 Proc. d. Th.

Die Isolierung der Aminosäure kann hierbei, wie auch bei der unter a) angegebenen Reduktion, mit verminderter Ausbeute auch unter Umgehung des $HgCl_2$-Additionsprodukts erfolgen.

Abgeschlossen am 31. Oktober 1951

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). — Photomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages. — Printed in Germany. — Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

FRIEDRICH CRAMER

Papierchromatographie

Monographie Nr. 64
zu „Angewandte Chemie" und „Chemie-Ingenieur-Technik"

81 Seiten mit 47 Abbildungen
Kart. DM 9.80

Das in zahlreichen Veröffentlichungen behandelte neue Gebiet der Papierchromatographie erfährt hier eine zusammenfassende Darstellung, die bei aller Kürze doch so ausführlich gehalten ist, daß sich ein Nachschlagen der Originalliteratur in der Regel erübrigt. Zahlreiche Abbildungen erklären den Aufbau der Apparaturen und die Durchführung der Methode. Auch für die Auswertung der Analysenresultate sind Anleitungen gegeben. Dies wird besonders demjenigen willkommen sein, der diese Methode erstmalig anwendet.

Ausführlicher Prospekt auf Wunsch.

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Amerikanische Fachliteratur

R. Adams, Organic Reactions . . .	Band I (1942)	DM 30.25
	Band II (1944)	DM 30.25
	Band III (1946)	DM 33.00
	Band IV (1948)	DM 38.50
	Band V (1949)	DM 38.50
	Band VI (1951)	DM 44.00
R. J. Williams, The Biochemistry of B Vitamins (1950)		DM 66.00
E. R. de Ong, Chemistry and Uses of Insecticides (1948)		DM 37.15
F. F. Nord, Advances in Enzymology	Band X (1950)	DM 49.30
	Band XI (1951)	DM 52.20
Methods of Vitamin Assay (herausgegeben von Assoc. of Vitamin Chemists)		DM 31.90
Organic Syntheses	Band XXX (1950)	DM 13.75

Band XXXI in Kürze lieferbar

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Abt. Sortiment und Antiquariat

POLITECH... BIBLIOTEKA ... GLIWICE

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 574 · HEFT 3

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1951 · Band 574 · Heft 3 · Seiten 157—242

Inhalt

Rolf Huisgen und Liselotte Krause, Nitroso-acyl-amine und Diazoester IV. Die Konfiguration der Diazo-ester und der Mechanismus ihrer Bildung durch Acylwanderung. (Mit 1 Figur im Text) 157
Rolf Huisgen, Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester V. Aromatische Nitrosolactame und cyclische Diazo-ester (Mit 1 Figur im Text) 171
Rolf Huisgen, Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester VI. Die Reaktion von Nitroso-acyl-aniliden mit Carbonsäuren (Mit 5 Figuren im Text) 184
Leopold Horner und Karl Scherf, Über den Einfluß von Substituenten auf die chemische Reaktivität II. Über die Ursachen der „sterischen Hinderung" bei tertiären Aminen 202
Leopold Horner und Karl Scherf, Über den Einfluß der Substituenten auf die chemische Reaktivität III. Versuche zum „elektroduktilen" Charakter ungesättigter Systeme 212
Bruno Böttcher und Fritz Bauer, Über die Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf aromatische Aldehyde und Ketone. I. Mitteilung über Reaktionen mit P_4S_{10} 218
Heinrich Rheinboldt und Ernesto Giesbrecht, Aromatische Selenenylsulfide 227

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12. 50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6.50. — Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages.

Ausgegeben am 18. Dezember 1951

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

574. Band

(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Eingelaufen am 26. September 1951)

Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester IV

Die Konfiguration der Diazo-ester und der Mechanismus ihrer Bildung durch Acylwanderung

Von *Rolf Huisgen* und *Liselotte Krause*

(Mit 1 Figur im Text)

Nur wenigen Isomerieproblemen ist ein solcher Arbeitsaufwand gewidmet worden wie der Klärung der bei den aromatischen Diazoverbindungen auftretenden Isomerie. Diese Isomerie der Diazotate, Diazo-hydroxyde, -sulfonate und -cyanide wurde bekanntlich von A. Hantzsch stereochemisch im Sinne einer geometrischen Isomerie, von E. Bamberger dagegen mit konstitutionellen Unterschieden gedeutet. Neue Argumente für beide Auffassungen, von A. Angeli, H. H. Hodgson, W. A. Waters, R. J. W. LeFèvre u. a. vorgebracht, ließen bis heute die Diskussion um diese Frage nicht verstummen.

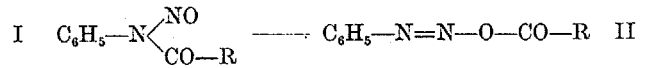
Als bedeutsame Stütze der stereochemischen Interpretation der Diazo-Isomerie hat zweifellos die Entdeckung des *cis*-Azobenzols durch G. S. Hartley[1]) zu gelten; die prinzipielle Möglichkeit der geometrischen Isomerie am NN-Doppelbindungssystem wird hier dargetan. Was der stereochemischen Deutung der Isomerie der kovalenten Diazoverbindungen bislang entscheidend Abbruch tut, ist das *Fehlen sicherer Konfigurations-Beweise*. Die Belege für die Konfigurations-Zuordnung aus Bildungsweise und Reaktivität, die A. Hantzsch[2]) anführte, vermögen uns heute nicht mehr zufrieden zu stellen, was in Anbetracht der stürmischen Entwicklung unserer Vorstellungen von Reaktionsmechanismen nicht verwunderlich ist. Da die heutigen Strukturformeln der Diazonium-betaine und der Diazo-phenole keinen Ring mehr enthalten, ist der größte Teil der erwähnten experimentellen Belege gegenstandslos geworden. Auch die Fähigkeit zur Azokupplung und die Tendenz zur

[1]) Nature **140**, 281 (1937); Soc. **1938**, 633.
[2]) B. **27**, 1702 (1894).

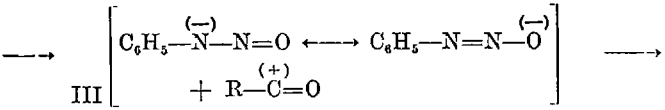
Stickstoff-Abspaltung haben die ursprünglich erhoffte Bedeutung für die Konfigurations-Festlegung verloren.

Ein erfolgreiches Aufrollen der Isomeriefrage scheint somit an das Auffinden einwandfreier Konfigurationsbeweise gebunden. Zu der notwendigen Vorarbeit, der Aufstellung von Konfigurationsreihen, vermögen die *Aryl-diazo-ester*, Ar—N=N—O · CO · R, einen Beitrag zu liefern. Für diese Ester der Diazo-hydroxyde mit Carbonsäuren läßt sich auf verschiedenen Wegen die *trans-Konfiguration* in bezug auf das Diazosystem dartun. Bei der Labilität und Kurzlebigkeit dieser Verbindungsklasse, die eine präparative Isolierung von vornherein verbietet, müssen sich solche Konfigurations-Beweise natürlich auf *dynamische Kriterien* beschränken. Aus dem Bildungsweg wie aus den Reaktionen der Aryl-diazo-ester sind konfigurative Rückschlüsse möglich. Hier soll zunächst nur die Bildung der Diazoester aus Nitroso-acyl-arylaminen in der angegebenen Richtung ausgewertet werden.

Vorausgehende Arbeiten[3, 4]) befaßten sich mit der kinetischen und präparativen Sicherung der Acylwanderung der Nitroso-acyl-arylamine:



Die Umlagerung erfolgt glatt auch in absoluten inerten Lösungsmitteln, bedarf also nicht der Mitwirkung von Fremdstoffen. Man könnte die Acylwanderung mit der Ablösung eines Acyl-kations vom Stickstoff und Neu-Acylierung des entstehenden Diazotat-ions am Sauerstoff deuten:



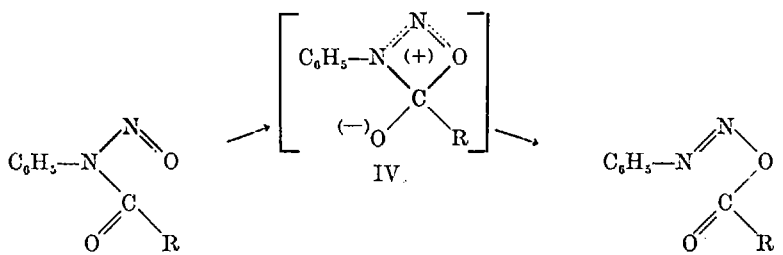
Die hier auftretende Ionendissoziation läßt eine ausgeprägte Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Lösungsmittel im Sinne einer Förderung durch polare Solventien erwarten. Dieser Einfluß des Lösungsmittels fehlt aber vollständig. Messungen in Benzol, Pyridin, Methanol, Cyclohexan u. a. Lösungsmitteln[3]) ergaben kaum mehr als 15-proc. Unterschiede in der RG-Konstanten der Acylwanderung des Nitroso-anilids; selbst für den Eisessig konnte die stärkere Abweichung als nur scheinbar geklärt werden[5]). Auch die zeitlich vorausgehenden Arbeiten von D. H. Hey und

[3]) R. Huisgen und G. Horeld, A. **562**, 137 (1949).
[4]) R. Huisgen, A. **573**, 163 (1951).
[5]) R. Huisgen, siehe VI. Mitteilung dieser Reihe, A. **574**, 184 (1951).

E. C. Butterworth[6]) konstatierten den geringen Lösungsmitteleinfluß auf die RG der Stickstoff-Entwicklung. Der Aktivierungszustand bei der Acylwanderung muß also über die gleiche Solvatationsenergie verfügen wie das Ausgangsmaterial, was III auszuschließen gestattet[7]).

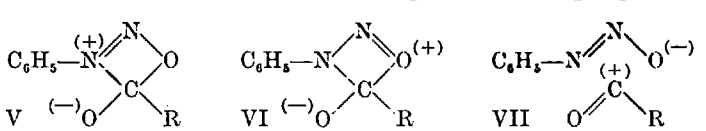
Einem Mechanismus ohne Auftreten freier Ionen würde ein gleichzeitiger Acylaustausch zwischen 2 Molekeln Nitrosokörper gerecht. Diese Vorstellung ist wiederum nicht mit den kinetischen Daten vereinbar. Die Acylwanderung folgt streng dem Gesetz der ersten Reaktionsordnung. Die völlige Unabhängigkeit der RG-Konstanten von der Konzentration des Nitroso-acet-anilids bei der Prüfung über mehr als 3 Zehnerpotenzen läßt keinen Zweifel an der wirklich *unimolekularen Natur der Isomerisierungsreaktion.*

Diese Tatsachen führen zwangsläufig zum Bild einer intramolekularen Umlagerung, die nur mit einem „Abrollen" über einen Vierring-Zustand IV beschrieben werden kann:



IV

Ein solcher Übergangszustand mit gespanntem Vierring dürfte nur dann energetisch erreichbar sein, wenn er eine Resonanzstabilisierung erfährt; neben der Ammonium- (V) und Oxoniumformel VI hat man dabei evtl. an die hyperkonjugierte Grenzformel VII zu denken, die neben dem Acyl-kation das an sich schon mesomerie-stabilisierte Diazotat-anion enthält. Bei der Bildung dieses Übergangszustandes



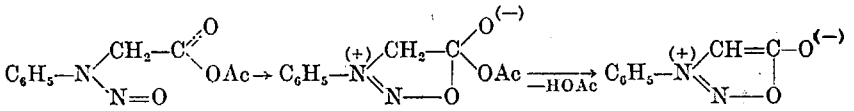
V VI VII

lagert sich also der Sauerstoff der Nitrosogruppe mit seinem freien Dublett an die elektrophile Carbonylgruppe an. Daß dem Sauerstoff der Nitrosamine eine solche nucleophile Reaktionsfähigkeit zukommen kann, mag der jüngst von W. Baker, W. D. Ollis und

[6]) Soc. **1938**, 116.

[7]) Zum problemat. Einfluß des Lösungsmittels auf die RG unimol. Reaktionen vgl. E. A. Moelwyn-Hughes, The Kinetics of Reactions in Solution, 2. Aufl. Oxford 1947, S. 277.

V. D. Poole[8]) studierte Bildungsweg der „Sydnone" aus Nitroso-alkyl- oder -aryl-amino-säuren zeigen:



Eine der unseren völlig analoge Acylwanderung in der Reihe der acylierten Diazo-amino-verbindungen wurde von T. W. Campbell und B. F. Day[9]) ebenfalls jüngst mit einem resonanz-stabilisierten viergliedrigen Ring als Übergangszustand formuliert.

Ehe wir an die kinetische Prüfung dieses *per exclusionem* gewonnenen Bildes vom Reaktionsablauf herangehen, sei auf die in unserem Zusammenhang interessierende stereochemische Konsequenz eines solchen „Abrollmechanismus" hingewiesen. *Wenn ein solcher Mechanismus gesichert werden kann, dann kommt dem entstehenden Aryl-diazo-ester*, wie die Projektionsformel S. 159 ebenso wie das Molekülmodell zeigt, *zwangsläufig die trans-Konfiguration zu.*

Mittels der Azokupplung als praktisch unmeßbar rascher Folgereaktion des Diazo-esters haben wir die Geschwindigkeit der Acylwanderung für eine größere Zahl von Nitroso-acyl-arylaminen mit verschiedenen Aryl- und Acylresten photometrisch gemessen. Der größte Teil der zumeist aus den Acyl-arylaminen mit nitrosen Gasen in Eisessig-Acetanhydrid gewonnenen Nitrosoverbindungen wurde schon von J. W. Haworth und D. H. Hey[10]) beschrieben, der Rest wurde erstmalig dargestellt. Die Tab. 1 stellt die bei Variation des Arylrestes in Benzol bei 25° gemessenen RG-Konstanten zusammen.

Tab. 1
Acylwanderung der Nitroso-acet-arylide in Benzol bei 25°

	$k \cdot 10^5$ sec $^{-1}$
Nitroso-acet-anilid	21,5
-m-chlor-anilid	18,2
-p-chlor-anilid	16,8
-p-brom-anilid	19,7
-p-toluidid	18,9
-p-nitranilid	22,4
-β-naphthalid	29,7
-o-anisidid	4,38
-o-toluidid	3,73
-o-chlor-anilid	3,30
-2(1-methyl-naphtalid)	3,75
-mesidid	1,35

[8]) Soc. **1950**, 1542.
[9]) Chem. Rev. **48**, 299 (1951).
[10]) Soc. **1940**, 361.

Neben der Zerfallskonstanten des unsubst. Nitroso-acet-anilids wurden von W. S. M. Grieve und D. H. Hey[11]) schon die der p-Methyl-, p-Chlor- und p-Brom-verbindung mit Hilfe der azotometrischen Methodik gemessen. Die RG-Konstanten sind dort durchweg etwas kleiner als die von uns mittels der Azokupplung erhaltenen; die Fehlermöglichkeiten der azotometrischen Methode im vorliegenden Fall werden in Mitt. VI aufgezeigt[5]).

Der Einfluß von Substituenten in m- und p-Stellung des aromatischen Kerns ist, wie Tab. 1 zeigt, bemerkenswert klein. Der Austausch des Benzolkerns gegen den des Naphtalins äußert sich in einer mäßigen Beschleunigung. Um so deutlicher ist aber der reaktionsverzögernde Effekt von o-ständigen Kernsubstituenten, die die RG-Konstante der Acylwanderung auf rund $^1/_6$ des „Normalwerts" absinken lassen. Die Substituentenfolge dieses hemmenden Ortho-Effekts, $H \ll CH_3O < CH_3 < Cl$, deutet auf eine *sterische Wirkung* hin. Die wiederum um den Faktor drei größere Halbwertszeit des Nitroso-acet-mesidids, in dem beide o-Positionen durch Methylgruppen blockiert sind, stützt die Vermutung eines rein räumlichen Effekts der o-Substituenten.

Da der aromatische Kern nur Substituent, an der Acylwanderung selbst gar nicht beteiligt ist, sucht man vergebens nach der Möglichkeit einer unmittelbaren räumlichen Einflußnahme auf den Abrollprozeß. Die aliphatischen Gegenstücke, die Nitroso-acyl-alkylamine, Alk-N(NO)-CO-R, zeigen das Phänomen der leichten spontanen Acylwanderung nicht. *Die Anwesenheit des aromatischen Kerns als Substituent steigert also im reagierenden System die Bereitschaft zur Umlagerung.* Der hemmende Effekt von o-Substituenten kann somit nur darauf beruhen, daß die notwendige Einstellung des Benzolkerns in die Ebene des Vierrings in IV resp. in die Bindungsebene des Stickstoffs in I erschwert oder vereitelt wird. Da der mesomere Effekt zwischen Amin-Stickstoff und aromatischem Kern an die koplanare Lagerung gebunden ist, erscheint es verständlich, daß *mit dem Herausdrehen des Kerns aus dieser gemeinsamen Ebene die Aktivierung der Acylwanderung vermindert wird oder erlischt,* der Kern sich also zunehmend dem Charakter des aliphatischen Substituenten annähert. Es liegt hier offensichtlich ein neues Beispiel einer „sterischen Resonanz-Behinderung"[12]) vor.

Bevor wir die Einflußnahme des Kerns auf die Acylwanderung näher definieren, sei auf die große Bedeutung des Acylrestes für die RG des Prozesses hingewiesen. Die RG-Daten der Tab. 2 für die Variation der Acylgruppe wurden gleichfalls mit der oben erwähnten photometrischen Methode erhalten. Die sich hier ergebende *starke Abhängigkeit der Wanderungsgeschwindigkeit von der Natur des Acylrestes* weicht von normalen „Acyl-Reihen" völlig ab. Bimolekulare

[11]) Soc. **1938**, 116.

[12]) Zusammenfassungen: G. W. Wheland, The Theory of Resonance, New York 1944, S. 136, 160, 185, 272; Jones, Chem. Rev. **32**, 1 (1943).

Tab. 2. Acylwanderung bei Nitroso-acyl-aniliden in Benzol bei 25°

	$k \cdot 10^5$ sec^{-1}
Nitroso-form-anilid	1,01
-acet-anilid	21,5
-propion-anilid	68,0
-n-butyr-anilid	64,5
-isobutyr-anilid	405
-benz-anilid	397
-phenylacet-anilid	90,2
-chloracet-anilid	82,1
-phenoxyacet-anilid	86,7
-phenyl-harnstoff	1,24
-diphenyl-harnstoff	5,94

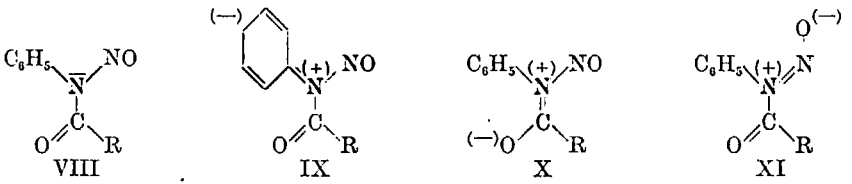
Additionen von Basen an die Carbonylgruppe, also Reaktionen vom Typus der alkalischen Esterverseifung, zeigen einen ganz anderen Gang der RG-Konstanten bei Acylvariation[13]). Solche RG-Reihen sind ein Spiegel der Additionsbereitschaft, also des ungesättigten Charakters der Carbonylgruppe des Acylrestes. Die Möglichkeit, daß für den Acylrest im Nitroso-acyl-amin-system veränderte Verhältnisse bezüglich des Elektronenmangels an der Carbonylgruppe gelten, muß ausscheiden; wir konnten nämlich jüngst zeigen[14]), daß für die Ablösung des Acylrestes aus Nitroso-acyl-arylaminen mit Basen die gleiche RG-Reihe Gültigkeit besitzt wie für die alkalische Esterverseifung und andere bimolekulare Reaktionen des gleichen Typs. Wenn man die Geschwindigkeitsreihe der Tab. 2 für Nitroso-form- bis -isobutyr-anilid betrachtet, ergibt sich nicht nur in der Richtung, sondern auch in den Abständen eine im Vergleich mit den bimolekularen Carbonyl-Additionen *umgekehrte Folge*. Dem außerordentlichen Vorsprung, den das Ameisensäure-Derivat in der RG der alkalischen Esterverseifung genießt, entspricht eine nicht minder große Reaktionsträgheit in unserer Acylwanderung. Daß die übrigen Acylreste der Tab. 2 nicht alle dem Prinzip der inversen RG-Folge gehorchen, macht das Bild auf den ersten Blick noch verwirrender. Die Abweichungen des Acyl-Einflusses von der „normalen" Reaktionsbereitschaft dieser Gruppe müssen mit dem *intramolekularen Charakter* der bei der Acylwanderung auftretenden Carbonyladdition zusammenhängen.

Man darf für die Nitroso-acyl-arylamine eine durchgehend *ebene Vorzugskonfiguration* postulieren. Alle drei an das zentrale Stickstoffatom gebundenen Strukturelemente konkurrieren um dessen

[13]) Alkal. Verseifung von Carbonsäure-methylestern: H. Olsson, Z. ph. Ch. **133**, 242 (1928).

[14]) A. **573**, 163 (1951), Tab. 3 und 4; dort wurde auch der Einfluß des Restes R auf den Elektronenmangel der benachbarten Carbonylgruppe zusammenfassend besprochen.

einsames Elektronenpaar. Alle Bindungen des zentralen Stickstoffs besitzen, wie die mesomeren Grenzformeln IX—XI zeigen, partiellen



VIII IX X XI

Doppelbindungscharakter, sind also in der Drehbarkeit eingeschränkt. Da mit der Rotation eines Substituenten um die Bindungsachse zum Stickstoff der mesomere Effekt erlischt, entsprechen die bei der Drehung zu überwindenden Energieschwellen den Mesomerie-Energien der einzelnen Teilsysteme. Die Mesomerieenergie Aromat. Kern-Stickstoff beträgt 6—8 kcal, die des Säureamidsystems gar 15—20 kcal; das Nitrosaminsystem[15]) dürfte eine Sonderenergie in ähnlicher Größenordnung besitzen. Die Konkurrenz der drei Gruppen um ein und dasselbe einsame Elektronenpaar des Stickstoffs vermindert natürlich die Mesomerie-Energie der Teilsysteme, damit auch den partiellen Doppelbindungscharakter der einzelnen Bindungen. Nach wie vor wird aber die ebene Lage Vorzugskonfiguration bleiben, in der sich der überwiegende Teil der Molekeln im zeitlichen Mittel befindet.

Durch Dipolmoment-Messungen an Nitroso-acyl-aminen, die in einer späteren Arbeit diskutiert werden, haben wir übrigens die plane Konfiguration dieser Verbindungsklasse experimentell sichern können; darüber hinaus ermöglichen diese Messungen sogar die *Auswahl der bevorzugten Konstellation unter den verschiedenen Möglichkeiten ebener Anordnung*[16]).

Wie hat man sich den räumlichen Ablauf von Carbonyl-Additionen allgemein vorzustellen? In der Bindungsebene der Carbonylgruppe dürfte die Annäherung der Basenmolekel durch räumliche und elektrostatische Effekte beeinträchtigt sein. Der Einfall des nucleophilen Agens senkrecht zur Carbonyl-Ebene wird erschwert durch die in dieser Richtung ein Maximum besitzende π-Elektronendichte der CO-Doppelbindung. Man darf daher wohl die Kompromißlösung, den Schrägeinfall, als den optimalen räumlichen Weg ansprechen.

Um den Einfluß des Acylrestes auf die Wanderungsgeschwindigkeit zu erklären, sei der energieverbrauchende Aktivierungsprozeß, der

[15]) Die Nicht-Existenz quartärer Nitrosamine lehrt, daß die Bindung der Nitrosogruppe von der Mesomerie mit dem einsamen Elektronenpaar des Stickstoffs „lebt".

[16]) Entsprechend führten R. J. B. Marsden und L. E. Sutton, Soc. **1936**, 1383 den Konfigurationsbeweis für die Carbonestergruppe.

Weg von der ebenen Vorzugskonfiguration zum Übergangszustand IV, in folgende Teilschritte zerlegt:

1. Drehung des Acylrestes aus der gemeinsamen Bindungsebene, um den Schrägeinfall bei der Carbonyladdition zu ermöglichen;
2. Einstellung der Nitrosogruppe in diejenige Plankonfiguration, die den Sauerstoff der Carbonylgruppe zuwendet[17]), womit die in der Fig. 1 wiedergegebene Konstellation erreicht wird;
3. Anlagerung des Sauerstoffatoms der Nitrosogruppe an den Carbonyl-Kohlenstoff unter Schließung des Vierrings.

Mit diesem, in der Formel IV wiedergegebenen Zustand dürfte der Gipfel des Aktivierungsberges erreicht sein; die Öffnung des Ringes zum Diazo-ester wird exergon ablaufen.

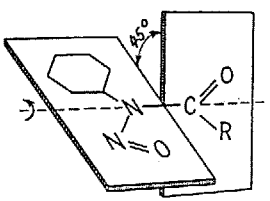


Fig. 1

Der Einfluß des Restes R der Acylgruppe beschränkt sich auf die Stufen 1 und 3. Die gemessenen RG-Daten (Tab. 2) weisen auf die *entscheidende Bedeutung der Stufe 1* hin. Je stärker der ungesättigte Charakter des Acylrestes, um so stärker wird das einsame Dublett des Stickstoffs beansprucht; um so größer ist dann also auch die Beteiligung der Grenzformel X am Grundzustand. Mit zunehmender Bedeutung dieser Formel X steigt der partielle Doppelbindungscharakter der CN-Bindung, damit die Energieschwelle, die bei der Rotation um diese Bindungsachse überwunden werden muß. Je stärker der Elektronenmangel an der Carbonylgruppe also ist, um so wirkungsvoller werden die Molekeln in der ebenen Vorzugskonfiguration, die die Acylwanderung nicht gestattet, fixiert. Je geringer die Ungesättigtkeit der Acylgruppe, um so leichter wird mit der hier weniger erschwerten Drehung um die CN-Achse der reaktionsbereite Zustand der Fig. 1 erreicht.

Gegenüber dieser Deduktion, die zu einer *Gegensätzlichkeit des RG-Ganges der Acylvariation bei der intramolekularen und der bimolekularen Carbonyl-Addition* führt, wird man einwenden, daß auf der Stufe 3 wieder der Substituenteneinfluß der „normalen" Acylreihe zu gelten habe. Das trifft sicher zu; zu berücksichtigen ist aber, daß mit dem Aufgeben der koplanaren Lage die Säureamid-Mesomerie geschwächt, der ungesättigte Charakter der Carbonylgruppe somit ganz allgemein entscheidend erhöht wird. Die tordierte Säureamidgruppe nähert sich in der Additionsbereitschaft dem zugehörigen Keton.

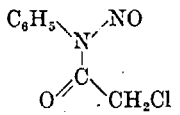
[17]) Die in Formel XI aufgezeichnete Vorzugskonfiguration ist aus elektrostatischen Gründen etwas energieärmer.

In dieser gegensinnigen Abhängigkeit vom R des Acyls liegt vielleicht ein prinzipieller Unterschied der intra- und intermolekularen Reaktion des betrachteten Typs. Auch im Carbonsäureester besitzt die CO-Bindung infolge Mesomerie partiellen Doppelbindungscharakter. Drehbarkeitseinschränkung und Verharren in der ebenen Vorzugskonfiguration konnten hier experimentell gesichert werden[16]). Die Rotation um die CO-Einfachbindung der Estergruppe wird zwar selten sein, ist aber energetisch ohne weiteres möglich. Mit dem Verlassen der gemeinsamen Bindungsebene, also dem Schwinden der Carbonester-Mesomerie wird auch hier die Additionsfähigkeit der Carbonylgruppe eine gewaltige Steigerung erfahren; bei der alkalischen Esterverseifung sollte also diese tordierte Form zur Aufnahme des Hydroxylanions besonders geneigt sein. Die Konsequenz, daß mit der Verminderung des ungesättigten Charakters der Acylgruppe (bei Variation von R), also mit der Erleichterung der Drehung auch hier die Geschwindigkeit der bimolekularen Addition wachsen müßte, ist aber unzutreffend. Bei der bimolekularen Reaktion ist der Stoß des Hydroxylions mit der tordierten Estergruppe ein *viel zu seltenes Ereignis*, um für den Bruttoablauf der Reaktion eine Rolle zu spielen. Bei der intermolekularen Reaktion ist die Stoßzeit, also die Zeit der für die Reaktion erforderlichen räumlichen Nähe, sehr kurz. Sind die reagierenden Gruppen dagegen Teile ein und desselben Moleküls, dann ist die Nähe der Reaktionspartner ständig gewährleistet; es kann in unserem Fall der besonders begünstigte Augenblick der Torsion abgewartet werden.

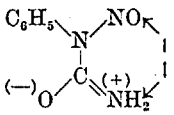
Der Deutungsversuch der Acylreihe der Tab. 2 hat uns also zu dem unseres Wissens noch nicht bearbeiteten *Problem des räumlichen Ablaufs der Carbonyl-Addition in mono- und bimolekularer Reaktion* geführt. Vorwegnehmend sei bemerkt, daß unsere Erfahrungen über die Acylwanderung bei Nitroso-lactamen[18]) sich nicht nur dieser Betrachtung des Reaktionsablaufs fügen, sondern die Torsion der Stufe 1 (S. 164) als für die Reaktion entscheidende Phase geradezu fordern. Auch die Reaktionsträgheit der Nitroso-acyl-alkyl-amine, die erst bei viel höherer Temperatur die Acylwanderung zeigen, ist klar: In diesem Derivat des aliphatischen primären Amins konkurrieren nur zwei Gruppen um das Elektronenpaar des zentralen Stickstoffs. Das bedeutet Erhöhung des partiellen Doppelbindungscharakters der CN-Bindung, damit stärkeres Einfrieren der Molekel in der Plankonfiguration. Auch der hemmende Einfluß der o-Substituenten (Tab. 1) des aromatischen Kerns sei noch einmal erwähnt. Mit der vom Substituenten erzwungenen Drehung des Kerns aus der gemeinsamen Bindungsebene wird ein Konkurrent um besagtes Elektronenpaar geschwächt oder ausgeschaltet.

[18]) Vgl. die Mitteilungen V, VII und VIII dieser Reihe.

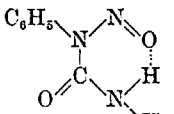
Daß man bei der Auswertung solcher Acylreihen noch weiteren Umständen Rechnung tragen muß, zeigen einige weitere Beispiele der Tab. 2. Im Chloracetylrest ist der Elektronenmangel des Carbonyls durch den vom Chloratom ausgelösten induktiven Effekt gesteigert: Der extrem leichten Verseifbarkeit des Chloressigesters sollte eine sehr langsame Acylwanderung entsprechen. Gefunden für Nitroso-chloressigsäure-anilid wurde eine etwas höhere RG-Konstante als beim Acetyl-derivat. In diesem Fall darf die elektrostatische Abstoßung des Chlormethyls und der Nitrosogruppe, die beide durch induktiven resp. mesomeren Effekt eine negative Ladung tragen, nicht übersehen werden. Da dieses Abstoßungspotential in der Plankonfiguration XII natürlich ein Maximum



XII



XIII



XIV

besitzt, erscheint es plausibel, daß dieser Effekt die bei der Torsion zu überwindende Energieschwelle vermindert. Die Carbonylgruppe des Harnstoffsystems hat durch die doppelte Konjugationsmöglichkeit ihren ungesättigten Charakter weitgehend eingebüßt, wie die schwere Verseifbarkeit dieser Gruppe lehrt. An Stelle der zu erwartenden raschen Acylwanderung im Nitroso-phenyl-harnstoff verzeichnet die Tab. 2 aber einen erheblichen RG-Abfall im Vergleich mit dem Nitroso-acet-anilid. Die Grenzformel XIII, deren Beteiligung am Grundzustand den ungesättigten Charakter des Carbonyls herabsetzt, somit die CN-Torsion erleichtern sollte, verrät wieder einen gegensinnigen elektrostatischen Effekt. Die in XIII mit Pfeil gekennzeichnete Anziehung des Ammonium-stickstoffs und der negativen Nitrosogruppe (Grenzformel XI) begünstigt das Verharren in der ebenen Lage. Möglicherweise darf man sogar eine Wasserstoffbrücke gemäß XIV als diese Lage stabilisierendes Moment annehmen.

Um in den Substituenteneffekt unserer Acylwanderung noch etwas tieferen Einblick zu erhalten, haben wir für eine Reihe von Nitroso-acyl-arylaminen die RG bei mindestens drei verschiedenen Temperaturen gemessen, aus der Temperaturabhängigkeit die Arrhenius-Parameter ermittelt (Tab. 3). Das Ergebnis dieser recht mühevollen Arbeit — Tab. 4 im Versuchsteil enthält die Meßdaten — war, wie so häufig in ähnlich gelagerten Fällen, etwas enttäuschend.

Die Variation des Acyl- wie des Arylrestes beeinflußt die Aktivierungsenergie *und* den Wahrscheinlichkeitsfaktor. Der Gang von E und log A in der Reihe vom Formyl- bis zum Isobutyryl-derivat ist mit der abnehmenden Fixierung der Plankonfiguration gut zu

vereinbaren. Von einer Diskussion der restlichen schwer entwirrbaren Fälle sei aber abgesehen. Lediglich auf das Nitroso-acet-o-toluidid sei noch hingewiesen; der Orthoeffekt der Methylgruppe äußert sich nur im Energiefaktor.

Tab. 3

Arrhenius-Konstanten für die Acylwanderung der Nitroso-acyl-arylamine

	E in kcal	log A	ΔS^{+}	bei °C
Nitroso-form-anilid	23,1	11,91	— 4,2	50
-acet-anilid	21,7	12,21	— 2,7	25
-propion-anilid	21,1	12,30	— 2,2	20
-n-butyr-anilid	21,7	12,75	— 0,1	15
-isobutyr-anilid	21,1	13,07	+ 1,3	15
-benz-anilid	21,1	13,03	+ 1,1	15
-chloracet-anilid	20,9	12,20	— 2,7	20
-phenylacet-anilid . . .	21,8	12,91	+ 0,6	20
-phenoxyacet-anilid . . .	21,7	12,82	+ 0,1	20
-diphenyl-harnstoff . . .	23.2	12,78	— 0,1	35
Nitroso-acet-m-chlor-anilid . . .	22,0	12,68	— 0.5	25
-acet-p-nitranilid	22,5	12,82	+ 0.1	25
-acet-o-toluidid	22,8	12,28	— 2,4	40

Recht instruktiv sind die Aktivierungsentropien, von S. Glasstone, K. J. Laidler und H. Eyring[19]) folgendermaßen definiert:

$$\Delta S^{+} = R \ln A - R \ln (k'T/h)$$

(k' = Boltzmann-Konstante; h = Planckssches Wirkungsquantum)

Aus den Werten der Tab. 3, die als Differenzen großer Zahlen mit erheblicher Unsicherheit behaftet sind, ist zu ersehen, daß die Aktivierungsentropie der Acylwanderung zumeist kleine negative Werte besitzt. Diese Entropie-Abnahme bedeutet Verminderung der Bewegungsfreiheiten im Aktivierungszustand, was mit dessen cyclischer Formulierung gut vereinbar scheint. Die Bildung eines starren Ringes aus einem frei beweglichen, offenkettigen Molekül läßt eine viel höhere Entropieabnahme[20]) erwarten als die hier maximal zu 4 Clausius-Einheiten gefundene. Die oben besprochene Einschränkung der freien Drehbarkeit schon im Grundzustand der Nitroso-acyl-arylamine ist also auch hier wieder zu berücksichtigen.

Anmerkung nach Niederschrift des Manuskripts: In einer soeben erschienenen Notiz*) schließen sich D. H. Hey, J. Stuart-Webb, und G. H. Williams unserer Auffassung[3]) von der Acylwanderung als RG-bestimmender Stufe beim Zerfall der Nitroso-acyl-arylamine

[19]) The Theory of Rate Processes, New York 1941, S. 400.

[20]) Als Beispiel mögen die von E. G. Foster, A. C. Cope und F. Daniels studierten Allylumlagerungen über einen cyclischen Aktivierungskomplex dienen (Am. Soc. **69**, 1893 (1947)).

*) Research 4, 385 (1951).

an. Auch die englischen Autoren deuten die Acylwanderung mit dem „Abrollmechanismus", der von dem einen von uns erstmalig Ang. Ch. **62**, 369 (1950) publiziert wurde. Die Erklärung für die inverse Acylfolge ist jedoch eine andere.

Die Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft stellte dankenswerterweise die für die kinetischen Messungen erforderlichen Apparate zur Verfügung.

Beschreibung der Versuche

Darstellung und Eigenschaften der Nitroso-acyl-arylamine

Als Routinemethode zur Nitrosierung der Acyl-arylamine hat sich folgende Ausführungsform des Verfahrens nach O. Fischer[21]) bewährt:

Die Acylamine werden im etwa 10-fachen Gewicht einer Mischung von 3 Vol.teilen Eisessig und 1 Vol.teil Acetanhydrid gelöst. Schwerlösliche Verbindungen werden möglichst in der Hitze gelöst, dann unter Schütteln abgekühlt, um eine möglichst feinkristalline Suspension zu erhalten. Bei 0—5° werden nitrose Gase in langsamem Strom eingeleitet, bis der eventuelle Bodenkörper in Lösung gegangen und die Lösung tiefgrün geworden ist. Die nitrosen Gase werden aus Natriumnitrit und konz. Schwefelsäure bereitet; um geringe Mengen mitgerissener Salpetersäure zu entfernen, schaltet man eine eisgekühlte Waschflasche mit wenig Eisessig, der vorher mit nitrosen Gasen gesättigt wurde, vor. Nach Passieren einer zweiten leeren Waschflasche gelangen die Gase in das Reaktionsgefäß. Die Aufarbeitung erfolgt durch vorsichtigen Eis- und Eiswasserzusatz und Anreiben bis zur beginnenden Kristallisation. Die abgesaugten und mit Eiswasser gewaschenen Nitroso-Präparate werden im vorgekühlten Exsikkator unter Ölpumpenvakuum über Phosphorpentoxyd im Eisschrank getrocknet.

Auf diese Weise hergestellte Präparate von Nitroso-acet-anilid zeigten ohne Umkristallisation bis zu 100% aktiven Gehalt in der Kupplungsreaktion mit β-Naphtol in Methanol, die allgemein zur Gehaltsbestimmung[3]) der Nitrosokörper herangezogen werden kann.

Über die schon von den englischen Autoren[12]) beschriebenen Verbindungen hinaus wurden die Nitroso-Derivate folgender Acyl-arylamine dargestellt: n-Butyr-anilid, Isobutyr-anilid, Phenylessigsäure- und Phenoxy-essigsäure-anilid, Acet-o-anisidid, Acet-mesidid, Phenyl-harnstoff, 2-Acetamino-1-methyl-naphthalin.

Die Haltbarkeit der festen Nitrosokörper ist recht unterschiedlich. Während reine Präparate von Nitroso-acet-anilid, -propion-anilid, -acet-p-chloranilid u. a. sich bei 0° i. V. mehrere Tage ohne Verfärbung halten, zeigen andere schon nach kurzer Zeit Zersetzungserscheinungen, die mit einer Verfärbung nach braungelb beginnen. Die Zersetzlichkeit der festen Präparate steht in keiner einfachen Beziehung zur Geschwindigkeit der Acylwanderung in der Lösung. So pflegen Präparate von Nitroso-n-butyr-anilid sich schon bei 0°, sobald sie trocken sind, rasch braun zu färben und zu verpuffen im Gegensatz zur Stabilität des Nitroso-propion-anilids, dem praktisch die gleiche RG-Konstante der Acylwanderung zukommt. Das in der Lösung sehr stabile Nitroso-form-anilid wiederum ist schlecht in krist. Zustand haltbar, was evtl. mit der besonderen Neigung zur Acylablösung mit Basen[4]) in Zusammenhang stehen mag. Als stabilster Nitrosokörper erwies sich der nahezu farblose Nitroso-diphenyl-harnstoff[10]).

[21]) B. **9**, 463 (1876).

Eine Reihe von Nitrosoverbindungen konnte nicht kristallin erhalten werden, so die des Acet-o-toluidids, Acet-mesidids, Acet-m-chlor-anilids. Hier wurden die mit Eiswasser ausgefällten gelben Öle in Benzol aufgenommen, nach der wie üblich vorgenommenen Gehaltsbestimmung durch Azokupplung für Versuche und Messungen eingesetzt.

Folgende Acyl-arylamine erwiesen sich als nicht nitrosierbar unter den angegebenen Bedingungen: Acetyl-anthranilsäure-äthylester, Acet-o-brom-anilid, Oxanilsäure-äthylester, Trimethylessigsäure-, Dichloressigsäure- und Cyanessigsäure-anilid, 2,4-Dichlor-acet-anilid, 1- und 2-Acetamino-anthrachinon.

Besonderer Erwähnung bedarf noch die Nitrosierung des Benzanilids, das von Haworth und Hey[10]) in der Klasse der Verbindungen, die mit nitrosen Gasen reagieren, aber keine Nitrosokörper geben, geführt wird. Der zitierten Bildung des Benzol-diazonium-nitrats geht tatsächlich die Nitrosierung voraus. Die extreme Schwerlöslichkeit des Benzanilids in Eisessig-Acetanhydrid sowie die rasche Acylwanderung des Nitroso-benz-anilids verbieten eine Nitrosierung in präparativem Maßstab. Einleiten von nitrosen Gasen in die kräftig gerührte Suspension des Benzanilids bei 0° während 20 Min., Absaugen vom ungelösten Benzanilid, Versetzen mit Eis, Ausziehen mit Benzol führt nach Waschen und Trocknen zu einer benzolischen Lösung von Nitroso-benzanilid. Die RG-Konstante der Farbstoffkupplung, mit einer solchen Lösung gemessen, stimmt überein mit der eines durch Benzoylierung von Natrium-benzol-diazotat gewonnenen Präparats[22]).

Nitroso-acet-o-chlor-anilid soll nach Haworth und Hey[10]) in Benzol nicht Stickstoff abspalten, sondern unter NO-Abgabe das Acyl-arylamin regenerieren. Bei dem zurückerhaltenen Acet-o-chlor-anilid dürfte es sich nach unseren Erfahrungen um eine Verunreinigung des Nitrosokörpers gehandelt haben. Das Nitrosierungsgleichgewicht liegt bei dieser Verbindung nicht sonderlich günstig; der Nitrosokörper kristallisiert im Gemisch mit nichtnitrosiertem Acylamin aus und zeigt einen Zersetzungspunkt bei 39—41° unter Gasentwicklung. Die Azokupplung wird mit dem gleichen Präparat mit β-Naphtol bei 40° in Methanol und in Benzol vorgenommen; in einer Ausbeute von 67% resp. 61% wird das bei 165—167° schmelzende o-Chlorbenzol-azo-β-naphtol erhalten. Der Diazoester vermag auch Benzol zu phenylieren: 9,5 g eines 52,5-proc. Präparats von Nitroso-acet-o-chlor-anilid werden in 300 ccm thiophenfreiem Benzol 10 Stunden auf 40° erhitzt, wobei 640 ccm Stickstoff entweichen. Der Eindampfrückstand wird bei 150—200°/12 mm destilliert, das Destillat mit wäßrig-alkoholischer Salzsäure gekocht. Nach Absaugen vom o-Chloranilin-chlorhydrat wird das Unverseifbare in Benzol eingeschüttelt, nach Waschen mit verd. Salzsäure und Wasser eingedampft. Die Destillation ergibt bei 274—277°/728 mm 2,78 g o-Chlor-diphenyl = 60% d. Th. bezogen auf den aktiven Nitrosokörper.

$C_{12}H_9Cl$ (188,53)	Ber.	C 76,38	H 4,81	Cl 18,81
	Gef.	» 76,95	» 4,95	» 18,65

Messung der Geschwindigkeit der Acylwanderung

Das Prinzip der Messung über die Azokupplung mit β-Naphtol[3]) wurde ebenso wie die Technik der photometrischen Verfolgung dieser Reaktion mit dem lichtelektrischen Photometer nach G. Kortüm[23]) schon früher[1]) kurz besprochen. Der Messung muß in jedem Fall die Auswahl der günstigsten Spektrallinie bzw. des geeigneten Wellenbereichs sowie die Anlegung der Eichkurve vorausgehen.

Die Standardbedingungen waren folgende: 200 mg β-Naphtol DAB6 wurden in 100 ccm reinem Benzol gelöst und im Meßkolben im Thermostaten auf 25°

[22]) H. v. Pechmann und L. Frobenius, B. 27, 651 (1894).

[23]) Die chemische Technik **15**, 162 (1942).

vortemperiert. 10—30 mg des reinen Nitroso-acyl-arylamins wurden abgewogen, zur Stichzeit in einem Reagensglas in 5 ccm der erwähnten β-Naphtollösung gelöst, die Lösung rasch in den Meßkolben zurückgegeben. In Abständen von 2 Min. bis zu Stunden, je nach der RG, wurden 5-ccm-Proben gezogen und in der 5-mm-Küvette photometriert. Für jeden Meßpunkt wird also eine Probe der im Thermostaten befindlichen Stammlösung eingefüllt. Nach 24 Stunden, wenn nötig nach kurzzeitigem Aufheizen zur Beendigung der Reaktion, wird der Endpunkt bestimmt. Der Küvettenkasten des Photometers wird vom Thermostaten auf konstanter Temperatur gehalten. Ein Höppler-Thermostat, in dem man den 1200-Watt-Tauchsieder gegen eine schwarz gestrichene 100-Watt-Heizlampe ausgetauscht hatte, gewährleistet eine Temperaturkonstanz von besser als 0,01°.

Alle Messungen, jeweils aus 14—16 Meßpunkten bestehend, wurden doppelt ausgeführt. Die Auswertung erfolgte graphisch durch Auftragen der Werte $c_\infty/c_\infty - c_t$ auf einfach-logarithmischem Papier gegen die Zeit. Wenn die Resultate einer Doppelbestimmung um mehr als 2% in der RG-Konstanten abwichen, wurde eine neue Messung angesetzt. Zur Ermittlung der Arrhenius-Konstanten wurde die RG bei mindestens drei Temperaturen gemessen. Die aus den beiden Δlogk berechneten Werte der Aktivierungsenergie pflegten selten um mehr als 0,3 kcal verschieden zu sein. Waren die Abweichungen größer, dann wurden im Diagramm log k gegen die reziproke Temperatur die vermutlichen Fehlresultate ermittelt und durch neue Messungen kontrolliert. Die Tab. 4 enthält die Halbwertszeiten der Acylwanderung bei verschiedenen Temperaturen; die Werte der Tab. 1 und 2 (25°) wurden zum Teil mit Hilfe der Arrhenius-Konstanten aus den Resultaten der Tab. 4 errechnet. Der wahrscheinliche Fehler der angegebenen Halbwertszeiten und RG-Konstanten dürfte mit 2—3% zu veranschlagen sein, was die Aktivierungsenergien mit einem Fehler von 0,4—0,6 kcal, die Aktivierungsentropien aber mit einem solchen von mehr als 1,0 Clausius-Einheiten belastet.

Tab. 4
Halbwertszeiten der Acylwanderung von Nitroso-acyl-arylaminen in Benzol

Nitrosoverbindung von	Halbwertszeit in min (Grad Celsius)
Acet-anilid	99,5 (20); 53,5 (25); 29,2 (30)
Acet-m-chlor-anilid	120 (20); 63,5 (25); 34,5 (30)
Acet-p-chlor-anilid	68,4 (25)
Acet-p-brom-anilid	58,6 (25)
Acet-p-toluidid	61,2 (25)
Acet-p-nitranilid	98 (20); 52 (25); 28 (30); 15 (35)
Acet-β-naphtalid	143 (15); 76 (20); 39 (25)
Acet-o-anisidid	263 (25)
Acet-o-toluidid	310 (25); 48,8 (40); 15,8 (50)
Acet-o-chlor-anilid	350 (25)
2-Acetamino-1-methyl-naphtalin	308 (25); 159 (30); 83 (35); 45 (40)
Acet-mesidid	860 (25)
Form-anilid	177 (40); 57,0 (50); 19,1 (60)
Propion-anilid	58,5 (15); 31,1 (20); 17,0 (25)
n-Butyr-anilid	129,6 (10); 67,2 (15); 34,8 (20)
Isobutyr-anilid	19,6 (10); 10,2 (15); 5,4 (20)
Benz-anilid	20,1 (10); 10,6 (15); 5.6 (20)
Phenyl-acet-anilid	45,8 (15); 23,9 (20); 12,8 (25)
Chloracet-anilid	47,5 (15); 25,4 (20); 14,0 (25)
Phenoxy-acet-anilid	47,3 (15); 24,7 (20); 13,3 (25)
Phenyl-harnstoff	140 (40); 76 (45); 41 (50); 23 (55)
Diphenyl-harnstoff	102 (30); 54,5 (35); 29,8 (40); 16,6 (45)

Die mit der früheren, wesentlich primitiveren Meßanordnung[3]) erhaltenen RG-Konstanten, weichen nicht unbeträchtlich (bis zu 15%) von den Messungen der Tab. 4 ab. Messungen mit der einfachen Anordnung, also mit größerem Fehler behaftet, liegen den Werten zugrunde, die für Nitroso-p-nitro-acetanilid, -acet-β-naphtalid und -phenyl-harnstoff in die Tabelle eingesetzt sind.

Nitrosokörper, die geringe Kristallisationstendenz besitzen oder im festen Zustand zu zersetzlich sind, wurden im benzolischen Extrakt der mit Wasser versetzten Nitrosierungslösung unmittelbar für die RG-Messung eingesetzt. In diesen Fällen war es erforderlich, von reinsten Acyl-arylaminen auszugehen und die Nitrosierung ohne Acetanhydrid-Zusatz vorzunehmen, um die Gefahr des Einschleppens von Carbonsäuren in die Benzollösung auszuschalten. Kontrollen ergaben, daß die mit solchen Rohextrakten durchgeführten Messungen mit solchen der Reinpräparate innerhalb der Meßfehler übereinstimmen.

Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester V

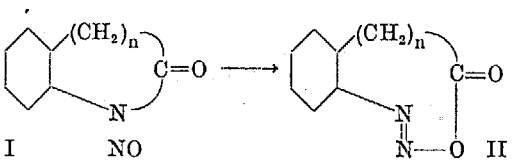
Aromatische Nitroso-lactame und cyclische Diazo-ester

Von *Rolf Huisgen*

(Mit 1 Figur im Text)

Ließ sich schon aus dem Bildungsweg der Aryl-diazo-ester aus Nitroso-acyl-arylaminen die *trans*-Konfiguration[1]) in bezug auf das Diazosystem erschließen, so galt es nun, nach weiteren Belegen für diese Konfigurationszuordnung Umschau zu halten.

Wenn man in einem Nitroso-acyl-arylamin den Acylrest mit dem aromatischen Kern verbindet, also die Nitrosoverbindung eines Benz-lactams (I) betrachtet, dann sollte eine analoge Acylwanderung zum *cyclischen Diazo-ester* führen. Es war nun vorauszusehen, daß



I II

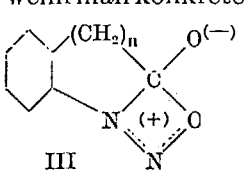
die Existenzfähigkeit der cyclischen Diazoester (II), damit auch die Möglichkeit der Acylwanderung, in charakteristischer Weise von der Ringgröße abhängt. Während eine cis-olefinische Gruppierung noch in einen recht kleinen Ring eingebaut werden kann, benötigt man eine Reihe von Gliedern, um die *trans*-Stellungen eines Doppelbindungssystems zu überbrücken. Das kleinste bekannte *trans*-Cyclo-olefin ist das *trans*-Cyclo-octen, das nach K. Ziegler und H. Wilms[2]) immer noch eine merkliche Spannung aufweist. Im

[1]) R. Huisgen und L. Krause, A. **574**, 157 (1951).
[2]) A. **567**, 1 (1950).

vorliegenden Falle zeigt nun das Kalottenmodell[3]), daß man mindestens neun Ringglieder benötigt, um einen nur noch mäßig gespannten cyclischen Diazoester der Formel II (n = 3) mit *trans*-Diazo-system aufzubauen. Erst für den zehngliedrigen Ring (II, n = 4) läßt das Modell Spannungsfreiheit voraussehen.

Beim Einbau eines *cis*-Diazosystems unterliegt man solchen Beschränkungen nicht. Schon der aus dem Fünfring-Lactam I (n = 1) zu erwartende siebengliedrige Diazoester entbehrt mit *cis*-konfigurierter Stickstoff-Stickstoff-Doppelbindung jeglicher Spannung. Die Untersuchung der homologen Reihe der Nitroso-lactame und ihrer Fähigkeit zur Acylwanderung sollte die Entscheidung gestatten, ob die aus ihnen hervorgehenden Diazoester das Diazosystem in der *cis*- oder *trans*-Konfiguration enthalten.

Der experimentellen Prüfung ist lediglich die Frage zugänglich, ob ein Nitroso-lactam in spontaner Acylwanderung in den Diazoester überzugehen vermag, und im positiven Fall, mit welcher Geschwindigkeit diese Reaktion erfolgt. Der Schluß von der Bildungsgeschwindigkeit auf den Energie-Inhalt des Reaktionsproduktes (Spannung!) innerhalb einer homologen Reihe ist nur dann erlaubt, wenn man konkrete Vorstellungen über die *Aktivierungskonfiguration* besitzt und diese in enger Beziehung zum Reaktionsprodukt steht. Der in der vorhergeh. Mitt.[1]) aufgezeigte „Abrollmechanismus" der Acylwanderung läßt für den aktivierten Zustand bei der Isomerisierung des Nitroso-lactams die Formel III erwarten. Es läßt sich nun leicht zeigen, daß alle Spannungsmomente eines cyclischen Diazoesters — man denke sich nur in III die NC-Bindung gelöst — schon im Aktivierungszustand III vorhanden sein müssen, hier vermehrt um den konstanten Betrag der Spannung des viergliedrigen Rings. Da die Projektionsformel III auch noch Beziehungen zum Nitroso-lactam selbst zeigt, sei kurz das in III bei kleinem n auftretende spezielle Spannungsmoment erläutert. Im Zuge der Addition des Sauerstoffs der Nitrosogruppe an das elektrophile Zentrum muß die *ebene* Konfiguration am Carbonyl-Kohlenstoff in eine *tetraedrische* umklappen. Dieser Konfigurationswechsel ist es, der bei kleinem n aus Spannungsgründen unmöglich wird. Die Modellbetrachtung führt also zu folgender Alternative: *Wenn der Abrollmechanismus der Acylwanderung, der zwangsläufig zum trans-Diazoester führt, richtig ist, dann sollte bei den Nitroso-benz-lactamen erst*



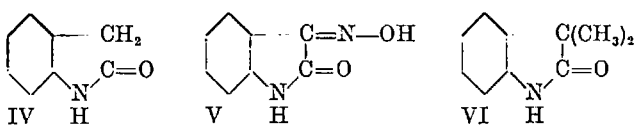
III

[3]) Mir standen die Atomkalotten nach H. A. Stuart zur Verfügung (Fa. E. Leybold, Köln). Die neuen Atommodelle nach G. Briegleb, Fortschr. chem. Forsch. **1**, 642 (1950) mit verbesserten Wirkungsradien liefern das gleiche Bild von den Spannungsverhältnissen; Herrn Prof. G. Briegleb danke ich bestens für die freundliche Auskunft.

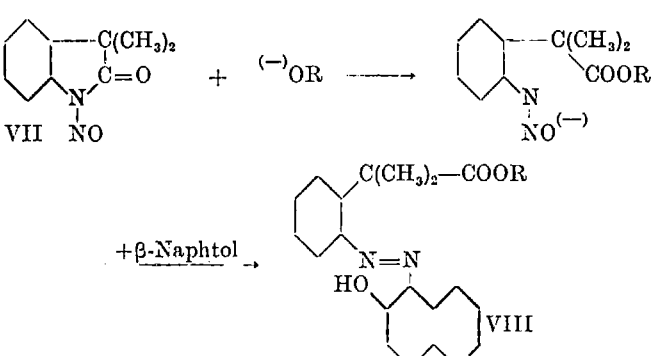
vom siebengliedrigen Ring (I, n = 3) an die Fähigkeit zur Acylwanderung auftreten. Erfolgt die Acylwanderung aber durch vorübergehende Lösung des Acylrestes vom Stickstoff[4]*) und Neu-Acylierung am Sauerstoff, dann ist mangels konfigurativer Festlegung des Diazoesters kein eindeutiger Einfluß der Ringgröße auf die Fähigkeit zur Umlagerung zu erwarten.*

Das Experiment spricht nicht nur eindeutig zugunsten der ersten Auffassung, sondern steht in geradezu erstaunlichem Einklang mit den Details der Modellvoraussage.

Bei der Prüfung des Fünfring-Lactams war zu beachten, daß das Oxindol (IV) selbst durch salpetrige Säure spielend leicht am Kohlenstoff nitrosiert wird zum Isatin-β-oxim (V)[5]). Das 3,3-Dimethyl-oxindol (VI) wurde schon von K. Brunner[6]) mit nitrosen



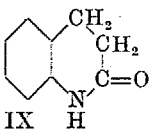
Gasen in Äther in die gelbe Nitrosoverbindung VII übergeführt. Dieses Nitrosolactam ist sehr empfindlich, neigt sehr zur Entnitrosierung unter Rückbildung von VI, weist aber nicht die geringste Tendenz zum spontanen Übergang in einen Diazoester auf; auch die heiße Lösung zeigt keine Stickstoffentwicklung und kein Kupplungsvermögen gegenüber β-Naphtol. Daß in VII aber das energiereiche System der Nitroso-acyl-arylamine vorliegt, zeigt das typische Verhalten gegenüber Basen. Versetzt man die alkoholische Lösung von VII in Gegenwart von β-Naphtol mit Piperidin, Kalilauge oder Alkali-alkoholat, dann zeigt der sofortige Farbumschlag

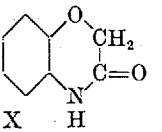


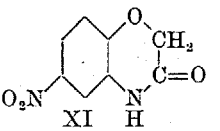
[4]) Siehe Übergangszustand III der vorhergehenden Mitteilung.
[5]) A. v. Baeyer und C. A. Knop, A. **140**, 34 (1866).
[6]) Mh. **18**, 95 (1897).

nach Rot eine Azokupplung an. Die *allen Nitroso-acyl-aminen* eigene Ablösbarkeit des Acylrestes mit Basen[7]) führt hier zur Ringsprengung. Das entstehende Diazotatanion bzw. Diazo-hydroxyd (Protonenübertragung seitens des Lösungsmittels) kuppelt sofort mit β-Naphtol zu VIII. Die Farbstoffester VIII mit R = $-CH_3$ und $-C_2H_5$ wurden isoliert und analysiert. Trotz dieser offensichtlichen Neigung zur Diazo-Reaktionsweise fehlt bei VII die Fähigkeit zur spontanen Acylwanderung völlig, was wohl nur mit dem eingangs erwähnten sterischen Moment erklärbar ist.

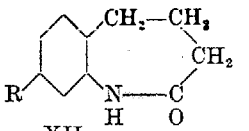
Das sechsgliedrige Benz-lactam, das Hydrocarbostyril (IX), erwies sich leider als nicht nitrosierbar. Auch Nitrosylchlorid als scharfes Nitrosierungsmittel[8]) greift IX ebensowenig an wie das ebenfalls geprüfte 4-Methyl-2-oxy-chinolin. Die Resistenz der Amidgruppe gegen Nitrosierung scheint allen Sechsring-benz-lactamen eigen zu sein, da auch das 3-Oxo-phen-morpholin X die gleiche Reaktionsträgheit gegenüber Nitrosylchlorid besitzt; letzterer Körper wird lediglich bei langer Einwirkung von nitrosen Gasen in Eisessig-Essigsäureanhydrid im Kern nitriert, vermutlich zu XI.

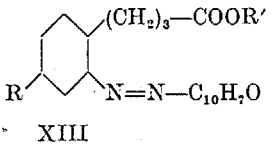

IX


X


XI

Das Homo-hydro-carbostyril XII (R = H), aus 1-Tetralon und Stickstoffwasserstoffsäure-Schwefelsäure bereitet[9]), wird von Nitrosylchlorid in Eisessig-Kaliumacetat in den leuchtend gelben Nitrosokörper I (n = 3) übergeführt[10]). Gibt man dieses Nitroso-lactam zu einer alkoholischen Lösung von β-Naphtol, dann beobachtet man schon bei Raumtemperatur eine langsame Rötung, die beim Erwärmen kräftiger wird. Der in 90-proc. Ausbeute auskristallisierende saure Azofarbstoff entspricht der Formel XIII (R = H, R′ = H), kann in Anbetracht des neutralen Mediums nur aus der Kupplung des cyclischen Diazoesters II (n = 3) mit Naphtol hervor-

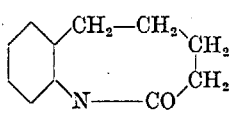

XII


XIII

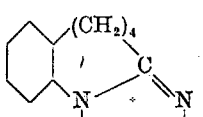
[7]) R. Huisgen, A. **573**, 163 (1951).
[8]) H. France, I. M. Heilbron und D. H. Hey, Soc. **1940**, 369.
[9]) L. H. Briggs und G. de Ath, Soc. **1937**, 456.
[10]) Auch nitrose Gase in Eisessig-Acetanhydrid sind zur Bildung des Nitrosokörpers befähigt. Das Nitrosierungsgleichgewicht liegt jedoch ungünstig. Um hochprozentige Präparate zu erhalten, muß man sich des energiereicheren Nitrosierungsmittels NOCl bedienen.

gegangen sein. Die photometrische Verfolgung der RG der Acylwanderung lieferte eine Halbwertszeit von 128 ± 2 Min. bei 25°. Zur Sicherung dieses Resultats wurde die Nitrosoverbindung eines weiteren siebengliedrigen Benzlactams, des 8-Methyl-homo-hydrocarbostyrils (XII, R = CH_3), dargestellt und der Acylwanderung mit anschließender Azokupplung zur Farbstoff-Carbonsäure XIII (R = CH_3, R′ = H) überlassen; die Halbwertszeit von 117 ± 2 Min. liegt in gleicher Größenordnung wie die des Grundkörpers. Zugabe von Natrium-methylat zur eiskalten alkoholischen Lösung des Nitrosokörpers in Gegenwart von β-Naphtol führt unter Acylablösung zur unmeßbar raschen Bildung des Ester-Azofarbstoffs XIII (R = R′ = CH_3) auf dem S. 173 skizzierten Wege.

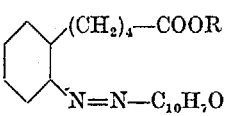
Das nächsthöhere Homologe, das Benzo-suberon-isoxim XIV, ist in der Literatur noch nicht beschrieben. Unter den normalen Bedingungen der K. F. Schmidt-Reaktion[11]), also beim Zutropfen von Schwefelsäure zur benzolischen Lösung äquimolarer Mengen Benzosuberon und Stickstoffwasserstoffsäure, erhält man praktisch nur das Tetrazol-Derivat XV neben unverändertem Keton. Unter besonderen Bedingungen gelingt es, neben XV als Hauptprodukt[12])



XIV



XV



XVI

etwa 10 Proc. d. Th. am reinen achtgliedrigen Lactam XIV zu fassen. Dessen schon mit nitrosen Gasen erhältliche Nitrosoverbindung (I, n = 4) kuppelt schon in kalter alkoholischer oder benzolischer Lösung sehr rasch mit β-Naphtol. Nach kurzem Stehen erhält man einen Kristallbrei des in sehr guter Ausbeute entstandenen roten Azo-Farbstoffs XVI (R = H). Die Acylwanderung zum cyclischen Diazoester erfordert hier bei 25° eine Halbwertszeit von nur 48,6 ± 1 sec. Dieses Verhalten zeigt im Einklang mit dem Molekülmodell, daß hier Aktivierungs-Konfiguration (III, n=4) und *trans*-Diazoester-Ring spannungsfrei sein müssen, alle die Acylwanderung hemmenden Faktoren ausgeschaltet sind. Die spontane Umlagerung ist so rasch, daß die präparative Ablösung des Acylrestes Vorlegen eines großen Basenüberschusses erfordert: Trägt man das Nitrosolactam (I, n = 4) bei — 50° in eine methanolische Lösung von Natrium-methylat und β-Naphtol ein, erhält man über 90% des Ester-Farbstoffs XVI (R = CH_3).

[11]) H. Wolff, Organic Reactions III, 307.

[12]) Auch das einfache Cycloheptanon liefert nach L. Ruzicka, M. W. Goldberg und M. Hürdin, Helv. **16**, 1336 (1933) glatt das 4,5-Cyclo-hexamethylen-tetrazol.

Tab. 1
Geschwindigkeit der Acylwanderung bei 25°
Photometrische Messungen mittels der Azokupplung mit β-Naphtol

Nitroso-acyl-aryl-amin	Gliederzahl des Lactamringes	$k \cdot 10^5$ sec^{-1}
Nitroso-propion-anilid	—	68,0
Nitroso-n-butyr-anilid	—	64,5
Nitroso-3,3-dimethyl-oxindol	5	0
Nitroso-homo-hydro-carbostyril	7	9,03
Nitroso-8-methyl-homo-hydro-carbostyril	7	9,88
Nitroso-benzosuberon-isoxim	8	1420

Die Tab. 1 vergleicht die RG-Daten der Acylwanderung von Nitroso-benzlactamen mit denen offenkettiger Nitroso-acyl-arylamine. Die Werte für Nitroso-propion- und -n-butyr-anilid lehren, daß Verlängerung in gerader Kette die Wanderungsgeschwindigkeit des Acylrestes nur noch unwesentlich beeinflußt. Das Nitroso-n-butyr-anilid isomerisiert sich rund 7-mal schneller als das um 2 Wasserstoffatome ärmere Ring-Analoge, das Nitroso-homo-hydrocarbostyril. Eine geringfügige Spannung in III (n = 3) und dem *trans*-Diazoester könnte für diese Verzögerung verantwortlich sein. Das nächsthöhere Ringhomologe, die Nitrosoverbindung des achtgliedrigen Lactamringes, zeigt im Vergleich mit den offenkettigen Typen eine mehr als 20-fache Steigerung im RG-Wert der Acylwanderung. Dieses Hinausschießen über das Ziel, über die RG des ringoffenen Analogons, weist auf einen neuen Faktor hin. Dieser wiederum *konfigurative Faktor* beeinflußt auch das Verhalten der bis zu höheren Ringgrößen untersuchten aliphatischen Nitrosolactame entscheidend, soll daher erst bei deren Besprechung[13]) diskutiert werden. Es wird dort gezeigt werden, daß sich die verschiedenen Plankonfigurationen des Nitroso-acyl-amin-Systems energetisch unterscheiden, daß in den Nitrosolactamen kleiner und mittlerer Ringgröße eine energiereiche Anordnung durch den cyclischen Bau erzwungen wird. Diese Hebung des Energieniveaus der Nitroso-acyl-amin-Gruppierung hat eine Verminderung der Aktivierungsenergie der Acylwanderung zur Folge. Von der zu erwartenden Reaktionsbeschleunigung profitieren die Nitroso-lactame allerdings erst dann, wenn eine genügend hohe Gliederzahl Spannungsfreiheit in Aktivierungskonfiguration und *trans*-Diazoester-Ring gestattet.

Die schöne Übereinstimmung des Verhaltens der aromatischen Nitroso-lactame — eine experimentelle Erweiterung ist geplant — mit

[13]) Dissertation J. Reinertshofer, Tübingen 1951.

der Betrachtung an dem doch recht groben Kalottenmodell liefert eine starke Stütze für den Abrollmechanismus der Acylwanderung und die trans-Konfiguration der entstehenden Diazoester.

Dieser Einklang von Modellbetrachtung und Experiment erstreckt sich noch auf einen weiteren Punkt, die Kupplungsfähigkeit der cyclischen Diazoester in Abhängigkeit von der Ringgröße. Bei den Diazoestern aus offenkettigen Nitroso-acyl-arylaminen ist das Kupplungsvermögen sehr groß; in Benzol und Petroläther ebenso wie in Alkohol werden praktisch quantitative Ausbeuten am Azofarbstoff mit β-Naphtol erhalten. Der glatte Verlauf der Kupplung in Benzol hat dazu geführt, daß dieses Lösungsmittel für die photometrische Messung der RG der Acylwanderung herangezogen wurde[1]). Bei den cyclischen Diazoestern findet sich diese Unabhängigkeit der Kupplungsreaktion vom Lösungsmittel durchbrochen. Die Tab. 2 zeigt, daß die beiden Diazoester mit neungliedrigem Ring, die aus den Nitroso-Siebenring-lactamen hervorgehen, in Methanol recht glatt kuppeln, nicht aber in Benzol. Trotz Anwesenheit eines Überschusses an β-Naphtol unterliegen die beiden Diazoester in Benzol weitgehender Zersetzung; aus der dunklen Lösung scheiden sich nur spärliche Mengen unreinen Azofarbstoffs aus. Beim zehngliedrigen cyclischen Diazoester ist diese Anomalie wieder behoben; die Ausbeuteangaben der Tab. 2 beziehen sich auf Rohpräparate des Nitrosolactams I (n = 4), die sehr wohl unterschiedlichen aktiven Gehalt aufweisen können. Die Versuchsdaten sprechen in diesem Fall für eine vollständige Azokupplung auch in Benzol.

Tab. 2
Kupplung der Diazoester mit β-Naphtol
Abhängigkeit vom Lösungsmittel

Diazoester aus	Ausbeute an Azofarbstoff in % d. Th.	
	in Methanol	in Benzol
Nitroso-acet-anilid	98,100[14])	96,100[14])
Nitroso-homo-hydro-carbostyril	90, 88	4, 7
Nitroso-8-methyl-homo-hydro-carbostyril	79, 86	23, 24
Nitroso-benzsuberon-isoxim	96	84

Das Kalottenmodell vermag einen Hinweis auf eine Sonderstellung des neungliedrigen *trans*-Diazo-esterringes zu liefern. Nur aromatische Diazoester kuppeln, die aliphatischen spalten Stickstoff ab. Die Azokupplung bedarf also der Mesomerie des aromatischen Kerns mit dem NN-Doppelbindungssystem; nur bei Koplanarität kommt diese Wechselwirkung voll zur Entfaltung.

[14]) Photometrische Bestimmung; alle anderen Ausbeuteangaben beziehen sich auf die präparative Isolierung des Farbstoffs.

Versucht man II (n = 3) aus Atomkalotten aufzubauen, dann zeigt sich, daß *trans*-Diazosystem und Benzolkern im neungliedrigen Ring nicht länger in eine gemeinsame Ebene zu bringen sind. Fig. 1 gibt die Grenzlage dieses Modells wieder und läßt erkennen, daß die Bindungsachse der beiden Stickstoffatome die Kernebene unter einem Winkel von 40–50° schneidet. Diese Abweichung aus der koplanaren Lage bedeutet Verminderung des „aromatischen Charakters" der Diazogruppe, Absinken der Kupplungsfähigkeit; Zerfallsreaktionen treten in Konkurrenz mit der Azokupplung. In Methanol dagegen stellt sich sofort bei *allen Diazoestern*, aromatischen wie aliphatischen, ein *Ionisationsgleichgewicht*[15]) ein. Ionisation bedeutet im vorliegenden Fall Öffnung des Diazolactonringes zu XVII. Ob nun das natürlich eben gebaute Diazoniumkation XVII oder ein möglicherweise aus diesem hervorgehender *cis*-Diazoester, für den das Modell eine wesentlich bessere Annäherung an die Koplanarität voraussehen läßt, in die Azokupplung eingeht, dürfte nicht leicht experimentell entscheidbar sein, da das Kupplungsprodukt in beiden Fällen das gleiche ist.

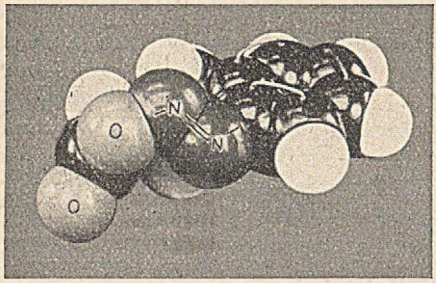
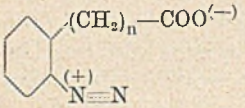


Fig. 1



XVII

Fügt man in das Modell des neungliedrigen Diazoesters (Fig. 1) noch eine weitere CH_2-Gruppe ein, so vermag sich die Achse des *trans*-Diazosystems der Kernebene bis auf einen Winkel von nur 10–15° zu nähern. Eine Abweichung in dieser Größenordnung sichert der Diazogruppe noch genügend aromatischen Charakter: Hohe Farbstoffausbeute in Benzol!

Jeder, der mit Molekülmodellen zu arbeiten gewohnt ist, wird angesichts der überraschenden Übereinstimmung von Modellaussage und Experiment die Frage stellen, ob solche Parallelen in Detailbetrachtungen statthaft sind. Anscheinend liegt hier ein besonders günstiger Fall vor, bei dem sich die vielen Vereinfachungen des Modells gerade kompensieren, Spannungsverhältnisse und Raumerfüllung also sehr zutreffend wiedergegeben werden.

Der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft danke ich für die Gewährung einer Sachbeihilfe.

[15]) R. Huisgen und H. Nakaten, A. **573**, 181 (1951); D. L. F. DeTar, Am. Soc. **73**, 1446 (1951).

Beschreibung der Versuche

N-Nitroso-3,3-dimethyl-oxindol

Die Hydrolysengeschwindigkeit der Nitrosoverbindung in wäßrigen, besonders aber in säurehaltigen Lösungsmitteln ist so groß, daß die Behandlung des Dimethyl-oxindols (Schmp. 153—154°) mit nitrosen Gasen in abs. Äther[6]) sich als beste Methode empfiehlt. Unreine Präparate zersetzen sich an der Luft zu schwarzen Schmieren. Der auf Ton gestrichene gelbe Nitrosokörper entfärbt sich bei zweistündigem Stehen an der Luft; mit 150—153° zeigen die Kristalle dann den Schmp. des Dimethyl-indolinons selbst.

Der frisch dargestellte Nitrosokörper gibt mit Phenol und konz. Schwefelsäure eine tiefrote Farbreaktion. Mit β-Naphtol in methanolischer oder benzolischer Lösung keine Färbung. Die mit β-Naphtol versetzte benzolische Lösung wird, auch nach kurzem vorherigen Aufkochen, auf Zusatz eines Tropfens Piperidin rot. Die methanolische Lösung von Nitrosokörper und Naphtol färbt sich auf Zusatz von Natriumacetat langsam rot. Auf Zusatz alkoholischer Kalilauge hin wird die Lösung momentan tiefrot. Auch wenn man die alkoholische Lösung des Nitrosokörpers mit überschüssigem Piperidin versetzt, bei 0° mit Salzsäure ansäuert, tritt mit alkalischer β-Naphtollösung eine positive Diazoreaktion auf.

α-(o-β-Naphtol-azo-phenyl)-isobuttersäure-methylester

In die Suspension von 0,5 g Dimethyl-oxindol in 8 ccm abs. Äther leitet man bei 0° einen langsamen Strom von HNO_3-freien nitrosen Gasen ein, wobei die Substanz in wenigen Min. in Lösung geht. Nach 10 Min. dampft man im Wasserstrahlvakuum unter Stickstoff den Äther ab; der zurückbleibende gelbe Lack erstarrt beim Anreiben zu einem Brei feiner gelber Nadeln des Nitrosokörpers. Der Nitrosokörper wird sofort in einer eiskalten Lösung von 0,4 g β-Naphtol in 10 ccm Methanol aufgenommen und innerhalb einer Minute tropfenweise mit einer Lösung von 0,3 g Natrium in 8 ccm Methanol bei 0° versetzt; die zunächst orangerote Farbe schlägt mit überschüssigem Alkali in intensives Dunkelrot um. Nach 20 Min. Stehen wird mit 50 ccm Wasser der hellrote Azofarbstoff aus dem Alkalisalz in Freiheit gesetzt. Nach chromatographischer Reinigung aus benzolischer Lösung an Aluminiumoxyd erhält man 354 mg des Farbstoff-carbonesters VIII (R = CH_3) in lachsroten Spießen vom Schmp. 156—157°. Umkristallisierbar aus Benzol-Alkohol zu hellroten rhombischen Tafeln vom gleichen Schmp. Die Carbonester-Seitenkette vermindert die Farbintensität im Vergleich mit Benzol-azo-β-naphtol. Ausbeute 33% d. Th. bezogen auf eingesetztes Dimethyl-oxindol.

$C_{21}H_{20}O_3N_2$ (348,18)	Ber.	C 72,38	H 5,79	N 8,05
	Gef.	» 72,42	» 5,78	» 8,36

Der Farbstoff ist unlöslich in wäßriger 4n-Natronlauge, löslich in alkoholischer Lauge; weinrote Lösungsfarbe in konz. Schwefelsäure. Aus der benzolischen Mutterlauge erhält man nach Einengen eine kleine Menge nicht-nitrosierten Dimethyl-oxindols zurück.

α-(o-β-Naphtol-azo-phenyl)-isobuttersäure-äthylester

wird ganz analog mit Natriumäthylat in Äthanol in 38-proc. Ausbeute erhalten. Rote Nadeln vom Schmp. 81—82°.

$C_{22}H_{22}O_3N_2$ (362,20)	Ber.	C 72,89	H 6,13	N 7,74
	Gef.	» 72,86	» 6,22	» 8,30

Versuche, das 3,3-Diphenyl- oder 3,3-Di-p-tolyl-oxindol, aus Isatin mit Hilfe der Friedel-Crafts-Synthese bereitet, am Stickstoff zu nitrosieren, schlugen fehl. Stets wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten.

Nitroso-homo-hydro-carbostyril (I, n = 3)

Das Lactam läßt sich mit nitrosen Gasen in Eisessig-Acetanhydrid zur Reaktion bringen. Die Nitrosierung ist jedoch recht langsam; nach 90 Min. Einwirkungszeit bei 0° erhält man bei der Aufarbeitung ein gelbgrünes Präparat, das nur 30-proc. am gesuchten Nitrosokörper ist. Besser verfährt man nach folgender Vorschrift:

4 g Kaliumacetat werden mit 9 ccm Eisessig und 3 ccm Acetanhydrid aufgekocht, nach dem Erkalten mit wenig Phosphorpentoxyd, dann mit 1,0 g Homo-hydro-carbostyril versetzt. Unter mechanischem Rühren setzt man bei 0° innerhalb von 10 Min. 4 ccm einer 20-proc. Lösung von Nitrosylchlorid in Essigsäureanhydrid zu. Nach weiteren 10 Min. Rühren versetzt man mit 15 g Eis und Eiswasser, saugt die leuchtend gelbe Kristallmasse scharf ab, wäscht mit Eiswasser und trocknet im Exsikkator i. V. über Phosphorpentoxyd im Eisschrank: 0,95 g, die oberhalb 85° verpuffen. Das Präparat ist einige Tage haltbar. Die Versuche zur Azokupplung in Methanol und Benzol wurden stets gleichzeitig angesetzt, um vergleichbare Bedingungen zu schaffen.

Azokupplung mit β-Naphtol in Methanol

400 mg Nitrosokörper werden in eine Lösung von β-Naphtol (0,35 g) in 10 ccm Methanol eingetragen. Nach 12 Stunden Stehen bei 40° ist die Lösung zu einem Brei leuchtend roter Blättchen erstarrt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit Methanol ausgewaschen und an der Luft getrocknet: 570 mg vom Schmp. 168 bis 172°. Die Mutterlauge, die nach dem Einengen keine weitere Fraktion ergibt, wird eingedampft, in Benzol aufgenommen, an einer kleinen Aluminiumoxydsäule aufgezogen. Eluieren mit 90 ccm Chloroform, Abdestillieren, Aufnehmen des Rückstandes in wenig Benzol liefert 38 mg farblose Nadeln vom Schmp. 138 bis 141°, ohne Depression mit Homo-hydro-carbostyril. Wenn man annimmt, daß das Lactam eine Verunreinigung des Nitrosokörpers darstellt, ergibt sich für das Nitrosopräparat ein aktiver Gehalt von 90,5%. Auf diesen aktiven Gehalt bezogen beträgt die Ausbeute an der Farbstoff-Carbonsäure 90 Proc. d. Th.

Zweimaliges Umkristallisieren aus viel siedendem Benzol steigert den Schmp. des Azofarbstoffs auf 171,5—173°. Klar löslich in verd. Ammoniak.

$C_{20}H_{18}O_3N_2$ (334.16)	Ber. C 71,82	H 5,43	N 8,39 .
	Gef. » 71,87	» 5,48	» 8,78

Bei einem zweiten Versuch werden aus 400 mg 30-proc. Nitrosokörpers 185 mg γ-(o-β-Naphtol-azo-phenyl)-buttersäure erhalten = 88% d. Th.

Azokupplung mit β-Naphtol in Benzol

400 mg 90,5-proc. Nitrosoverbindung löst man zusammen mit 0,35 g β-Naphtol in 10 ccm Benzol und läßt bei 30—40° stehen. Die Lösung färbt sich innerhalb weniger Min. dunkelrot, dann schwarz. Nach 20 Stunden werden die mit Öl vermischten Kristalle abgesaugt, mehrfach mit Methanol gewaschen: 78 mg Kristalle, die eine stumpfe dunkelrote Farbe zeigen und noch eine neutrale Verunreinigung enthalten. Zu deren Entfernung wird in wäßrigem verd. Ammoniak gelöst, nach Filtrieren mit Essigsäure angesäuert; nach Trocknen 26 mg vom Schmp. 164 bis 169°. Ausbeute 4,1% d. Th.

Bei einem weiteren Versuch läßt man bei Raumtemperatur stehen und isoliert nach entsprechender Aufarbeitung 7,2% Farbstoff. Aus der Mutterlauge kann nur Homo-hydro-carbostyril gefaßt werden. Versuche zur Reinigung des stark gefärbten Anteils, der sich zum Teil als sauer erweist, waren erfolglos.

N-Nitroso-8-methyl-homo-hydrocarbostyril

8-Methyl-homo-hydro-carbostyril: 4 g 7-Methyl-tetralon-(1) werden in 40 ccm Benzol gelöst, mit 8 ccm konz. Schwefelsäure versetzt; innerhalb 20 Min. läßt man bei Raumtemperatur 27 ccm einer 5,5-proc. Lösung von Stickstoffwasserstoff-

säure in Benzol zutropfen, was 1,28 Äquivalenten entspricht. Nach weiteren 15 Min. Rühren wird mit Eis und mit Ammoniak versetzt, das sich ausscheidende Lactam in einer größeren Menge Benzol aufgenommen. Nach Einengen auf kleines Volumen nahezu farblose Kristallisation; unter Aufarbeitung der Mutterlauge 3,49 g = 80% d. Th. vom Schmp. 151—153°. Mehrfaches Umlösen aus viel Benzol führt zu farblosen Nadeln vom Schmp. 153—154°.

$C_{11}H_{13}ON$ (175,11)	Ber.	C 75,41	H 7,48	
	Gef.	» 75,44	» 7,42	

Nitrosierung mit Nitrosylchlorid wie oben beim methylfreien Grundkörper. Aus 1 g Lactam werden 1,07 g Nitrosokörper erhalten. Die Nitrosolactame sind allgemein viel intensiver gefärbt als die offenkettigen Nitroso-acyl-arylamine.

Azokupplung in Methanol

In einer Lösung von 0,32 g β-Naphtol in 10 ccm Methanol lösen sich 400 mg Nitrosokörper erst nach mehrstündigem Stehen im Zuge der Umlagerung. Schon vorher beginnt der Azofarbstoff auszukristallisieren. Unter häufigem Umschütteln läßt man 14 Stunden bei 30—35° stehen. Absaugen und Auswaschen mit Methanol liefert 517 mg γ-[2-(β-Naphtol-azo)-4-methyl-phenyl]-buttersäure vom Schmp. 218—220°. Nach Verdrängen des Methanols der Mutterlauge durch Benzol, Ausziehen des Naphtolüberschusses mit Natronlauge, Waschen mit Wasser und Einengen gewinnt man 12 mg 8-Methyl-homo-hydro-carbostyril zurück. Das Nitrosokörperpräparat war also maximal 97-proc. Farbstoffausbeute 79% d. Th.

Die Farbstoffsäure XIII (R = CH_3, R′ = H) ist in Benzol und Alkohol sehr schwer löslich, besser löslich im siedenden Gemisch der Komponenten 2:1. Nach zweimaligem Umlösen scharlachrote Blättchen vom Schmp. 221—222,5°, die sich mit roter Farbe in Alkalien lösen und ein wasser-schwerlösliches Natriumsalz bilden.

$C_{21}H_{20}O_3N_2$ (348,18)	Ber.	C 72,38	H 5,79	N 8,05
	Gef.	» 71,91	» 5,82	» 7,88

Bei einem zweiten Versuch werden 300 mg eines durch Nitrosierung mit nitrosen Gasen erhaltenen, weniger hochprozentigen Präparats eingesetzt. Nach 24 Stunden Stehen bei 20° isoliert man 212 mg Azofarbstoff und aus der Mutterlauge 155 mg Lactam zurück. Die Ausbeute an Farbstoff bezogen auf 48,3-proc. Präparat beträgt 86% d. Th.

Azokupplung in Benzol

400 mg 97-proc. Nitrosokörpers werden mit 0,32 g Naphtol in 8 ccm trockenem Benzol in Reaktion gebracht. Nach 24 Stunden Stehen saugt man von 144 mg unanschnlich dunkelrot gefärbten Blättchen ab, die bei 217—218° schmelzen, keine Depression mit der Farbstoff-Carbonsäure ergeben. Ausbeute 23,3% d. Th.

Ein zweiter Versuch, bei dem mit Wasser gesättigtes Benzol als Lösungsmittel verwendet wird, ergibt 24,1% des gleichen Farbstoffs. Von den in den Mutterlaugen befindlichen dunklen Zersetzungsprodukten kann nichts rein isoliert werden.

Acylablösung mit Natriummethylat in Methanol

400 mg eines etwa 65-proc. Nitrosopräparats und 300 mg β-Naphtol werden in 6 ccm eiskaltem abs. Methanol gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 0,1 g Natrium in 4 ccm abs. Methanol versetzt. Momentan erstarrt die Lösung zum roten Kristallbrei. Nach 2 Min. bei 0° wird mit etwas Eisessig neutralisiert, nach weiteren 10 Min. Stehen in Eis abgesaugt, mit Methanol, dann mit Wasser gewaschen und getrocknet: 404 mg vom Schmp. 118—119° nach Aufarbeitung der Mutterlauge. Nach Umlösen aus siedendem Methanol rote Tafeln, die bei 119,5—120,5° schmelzen.

$C_{22}H_{22}O_3N_2$ (362,20)	Ber.	C 72,89	H 6,12	N 7,74
	Gef.	» 72,75	» 6,04	» 7,46

Daß es sich um den Methylester XIII (R = R′ = CH_3) der in Methanol ohne Alkali erhaltenen Säure handelt, zeigt ein Veresterungsversuch. Dabei werden 90 mg der obigen Carbonsäure in 5 ccm abs. Methanol unter Zusatz von 2 Tropfen konz. Schwefelsäure 6 Stunden gekocht. Beim Erkalten 79 mg rote Spieße vom Schmp. 120—121°, ohne Schmp.-Depression mit dem durch Acylablösung erhaltenen Präparat.

Nitroso-benzo-suberon-isoxim

Benzo-suberon-isoxim. Zur Mischung von 8,0 g Benzo-suberon[16]) in 50 ccm Chloroform gibt man 24 ccm konz. Schwefelsäure. Unter Rühren wird auf 40° erwärmt und innerhalb von 6 Stunden mit 35 ccm einer Chloroformlösung, die 1,80 mMol. Stickstoffwasserstoffsäure pro ccm enthält, versetzt, was 1,25 Äquivalenten entspricht. Nach Kühlen auf 0° wird die Schwefelsäureschicht im Scheidetrichter abgetrennt, auf Eis gegossen, die Chloroformschicht noch zweimal mit etwas Schwefelsäure ausgezogen. Die mit Öl durchsetzte kristalline Fällung wird in Chloroform aufgenommen, nach Waschen und Trocknen über Chlorcalcium eingeengt, der Rückstand mit Alkohol durchgerieben: 2,20 g farblose Kristalle vom Schmp. 96—106°. Mehrfaches Umlösen aus wenig Alkohol führt zu farblosen Spießen vom Schmp. 119—120,5°.

$C_{11}H_{12}N_4$ (200,13)	Ber.	C 65,96	H 6,04	N 28,00
	Gef.	» 66,13	» 6,03	» 27,45

Die Mutterlauge des Tetrazolkörpers XV wird eingeengt, im Schmitt-Coutelle-Kolben bei 0,001 mm bis zur Badtemperatur von 190° destilliert. Das Destillat, mit Öl durchsetzte Kristalle, wird vom Ölanteil scharf abgesaugt; aus diesem Ölanteil lassen sich durch erneute Destillation etwa 2 g Benz-suberon zurückgewinnen. Aus dem Kristallanteil werden durch sorgfältiges fraktioniertes Kristallisieren aus wenig Äthanol insgesamt 0,89 g farbloser Nadeln vom Schmp. 150—152° erhalten, deren Schmp. durch weiteres Umlösen auf 151,5—153° gesteigert wird.

$C_{11}H_{13}NO$ (175,11)	Ber.	C 75,38	H 7,48	N 8,00
	Gef.	» 75,41	» 7,26	» 8,04

Ein spez. Lösungsmittel zur Trennung von Lactam und Tetrazol wurde nicht gefunden. Auch die HV-Flüchtigkeit ist nur wenig verschieden, so daß man auf die fraktionierte Kristallisation angewiesen ist.

Nitrosierung. 100 mg reinen Lactams werden in 0,75 ccm Eisessig und 0,25 ccm Acetanhydrid gelöst und bei 0° 4 Min. lang mit nitrosen Gasen bis zur Dunkelgrünfärbung behandelt. Dann wird mit Eis und Eiswasser versetzt; die leuchtend gelben Nadeln des Nitrosokörpers werden rasch abgesaugt und im vorgekühlten Exsikkator im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute bei raschem Arbeiten 45—47 mg des bei 54° verpuffenden Nitrosokörpers. Bessere Ausbeuten sind wegen der großen RG der Acylwanderung nicht zu erzielen.

Azokupplung in Methanol

36 mg Nitrosokörper und 35 mg β-Naphtol liefern in 0,7 ccm abs. Methanol zunächst eine klare gelbe Lösung, deren Farbe bei 20° in Sekundenfrist über orangerot nach rot umschlägt. Die Lösung trübt sich nach wenigen Sek. und ist nach 2 Min. zum Kristallbrei erstarrt. Nach 20 Min. wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet: 59 mg scharlachrote Nadeln vom Schmp. 180—182,5°, der auch beim weiteren Umkristallisieren aus viel Alkohol nicht mehr steigt.

$C_{21}H_{20}O_3N_2$ (348,18)	Ber.	C 72,38	H 5,79	N 8,05
	Gef.	» 72,02	» 5,93	» 7,74

[16]) G. O. Aspinall und W. Baker, Soc. **1950**, 743.

Azokupplung in Benzol

liefert ganz analog aus 48 mg Nitrosokörper 65 + 4 mg des gleichen Farbstoffs, was 84% d. Th. entspricht. Die Mutterlauge des schwerlöslichen Farbstoffs ist nur blaßrot gefärbt, was gegen eine Zersetzung als Begleitreaktion spricht (Diazoschmieren!).

Acylablösung mit Natriummethylat in Methanol

15 mg Natrium werden in 4 ccm abs. Methanol gelöst, mit 60 mg β-Naphtol versetzt und im Kohlensäurebad auf —50° gekühlt. Durch 3 Min. langes Schütteln werden 45 mg Nitrosokörper in Lösung gebracht, wobei sich gegen Schluß orangerote Kristalle ausscheiden. Nach dem Auftauen wird mit 0,3 ccm Eisessig versetzt, in 20 ccm Methanol heiß gelöst. Nach Einengen 64 + 9 mg vom Schmp. 81—83°. Umlösen aus Methanol führt zu leuchtend roten Tafeln vom Schmp. 82—84°.

$C_{22}H_{22}O_3N_2$ (362,20)	Ber.	C 72,89	H 6,12	N 7,74
	Gef.	» 72,84	» 5,91	» 7,74

Die Ausbeute am Ester XVI (R = CH_3) beträgt 91% d. Th.

Nitrosierungsversuche am 3-Oxo-phen-morpholin

Bei dem analog S. 180 vorgenommenen Nitrosierungsversuch werden 92% des eingesetzten 3-Oxo-phen-morpholins[17]) unverändert zurückerhalten. Versuch mit nitrosen Gasen:

1 g des bei 173,5° schmelzenden Lactams werden in 8 ccm Eisessig und 4 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und 4 Stunden bei 0° „übernitrosiert". Nach Stehen über Nacht bei 0° wird erneut mehrere Stunden mit nitrosen Gasen behandelt, wobei sich ein kristalliner Niederschlag ausscheidet. Nach Stehen im Eisschrank wird abgesaugt, mit wenig Eisessig gewaschen und getrocknet: 650 mg vom Schmp. 224—227° unter Gelbfärbung. Mit gelber Farbe in Alkali löslich. Zweimaliges Umlösen aus viel Alkohol erhöht den Schmp. der blaßgelben Kristallnadeln auf 228—230°.

$C_8H_6N_2O_4$ (194,07)	Ber.	C 49,79	H 3,12	N 14,44
	Gef.	» 49,74	» 3,19	» 14,23

Auch das Phen-morpholin selbst ist übrigens in wäßrigen Alkalien löslich, unterscheidet sich darin vom Hydro-carbostyril.

300 mg des x-Nitro-3-oxo-phen-morpholins werden in 15 ccm Äthanol suspendiert und mit 40 mg Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb von 5 Min. werden 139 ccm H_2 aufgenommen (Ber. 120 ccm ohne den Verbrauch des PtO_2). Heiß wird vom Platin abgesaugt; beim Erkalten erscheinen farblose Nadeln, die nach Umlösen aus Methanol bei 216—217° schmelzen.

$C_8H_8N_2O_2$ (164,08)	Ber.	C 58,51	H 4,91	N 17,08
	Gef.	» 59,06	» 4,02	» 16,74

Das Amin ist klar löslich in kalter verd. Salzsäure. Diazotierung und Kupplung mit alkalischem β-Naphtol liefert einen flockigen tiefroten Farbstoff.

Da Hydro-carbostyril unter den angegebenen Bedingungen nicht nitriert wird, andererseits Nitrierungen von Phenoläthern mit vorausgehender Nitrosierung[18]) bekannt sind, wird für die eingetretene Nitrogruppe die Stellung 7 (Formel XI) angenommen.

---

[17]) W. A. Jacobs und M. Heidelberger, Am. **39**, 2190 (1917).

[18]) S. Veibel, B. **63**, 1577 (1930); Z. ph. Ch. B. **10**, 22 (1930); R. M. Schramm und F. H. Westheimer, Am. **70**, 1782 (1948); C. A. Bunton, E. D. Hughes, C. K. Ingold, D. I. Jacobs, M. H. Jones, G. J. Minkoff und R. I. Reed, Soc. **1950**, 2628.

Die RG-Messungen der Acylwanderungen

werden photometrisch wie in der vorhergehenden Arbeit[1]) durchgeführt. Da die Nitrosoverbindungen der siebengliedrigen Lactame in Benzol schlecht kuppeln, wird die RG der Acylwanderung bei Nitrosolactamen in 96-proc. Alkohol gemessen. Das Nitroso-suberon-isoxim läßt sich mit der üblichen Methode des Probeziehens nicht messen. Hier wurde die Küvette mit β-Naphtollösung gefüllt, im Küvettenkasten sorgfältig auf 25,0° temperiert, rasch 1 mg Nitrosobenz-suberon-isoxim unter Umschütteln gelöst. Zuerst alle 20, dann alle 30 Sek. wird die Meßtrommel abgelesen. Drei Messungen ergeben Halbwertszeiten von 47,8, 48,0 und 49,2 Sekunden.

Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester VI

Die Reaktion von Nitroso-acyl-aniliden mit Carbonsäuren

Von *Rolf Huisgen*

(Mit 5 Figuren im Text)

Während die Nitroso-acyl-anilide in festem Zustand leidlich stabil sind, setzt mit dem Lösungsvorgang die spontane Umwandlung in den Diazoester nach I ein. Die Geschwindigkeit dieser intramolekularen Acylwanderung ist nur in geringem Ausmaß vom Lösungsmittel abhängig, wie W. S. M. Grieve und D. H. Hey[1]) mit der azotometrischen Methodik, R. Huisgen und G. Horeld[2]) durch photometrische Verfolgung der Azokupplung feststellten. Eine wesentliche Abweichung von dem allgemein geringen Lösungsmitteleinfluß konstatierten schon die englischen Autoren im Falle des *Eisessigs*, wo die RG-Konstante zu nur etwa 20-proc. des „normalen" Wertes gefunden wurde. Ich habe mich mit dem Verhalten der Nitroso-acyl-anilide in Carbonsäuren etwas näher befaßt und fand eine *Sonderstellung in mehrfacher Hinsicht:*

1. Beim Zerfall des Nitroso-acet-anilids in Eisessig erfolgt die Freisetzung des Stickstoffs nicht nur viel langsamer als etwa in Benzol, sondern in Form einer deutlichen Induktionszeit tritt eine bemerkenswerte Abweichung vom Gesetz der 1. Reaktionsordnung auf.
2. Die Azokupplung des Nitroso-acet-anilids mit β-Naphtol in Eisessig strebt nicht einem Höchstwert der Extinktion zu, sondern die Extinktion sinkt nach Durchschreiten eines Maximums wieder ab. Diese Anomalie, die beim Arbeiten mit nur mäßigem Überschuß an β-Naphtol besonders stark auftritt, läßt sich durch Zusatz von Harnstoff ausschalten.

[1]) Soc. **1934**, 1797.
[2]) A. **562**, 137 (1949).

3. Die photometrische Verfolgung der Azokupplung von Nitroso-acet-anilid mit Naphtol in Eisessig (in Gegenwart von Harnstoff) liefert überraschenderweise eine höhere RG-Konstante der Acylwanderung als die Messung in Benzol u. a. Lösungsmitteln.
4. Die Azokupplung von Nitroso-acet-anilid mit β-Naphtol in Benzol entspricht streng dem Gesetz der ersten Reaktionsordnung und ist in ihrer Geschwindigkeit unabhängig von der Konzentration an Naphtol, wie es das System I für $k_a \ll k_c$ erwarten läßt. In Eisessig dagegen zeigt das Auftreten einer Induktionszeit und die Abhängigkeit von der Naphtol-Konzentration, daß k_c nicht länger als RG-Konstante einer unendlich schnellen Folgereaktion gelten kann.

Diese Sonderstellung der Carbonsäuren als Lösungsmittel, die auf den ersten Blick ein recht kompliziertes Bild bietet, konnte völlig geklärt werden.

$$\text{I}\quad C_6H_5{-}N(NO)(CO{-}R) \xrightarrow{k_a} C_6H_5{-}N{=}N{-}O{-}CO{-}R \xrightarrow[+\,\beta\text{-Naphtol}]{k_c} \text{Azofarbstoff}$$

Mit dem an dritter Stelle erwähnten Phänomen sei begonnen. Wie die Tab. 1 zeigt, nimmt die RG-Konstante der Azokupplung in Benzol-Eisessig-Mischungen mit steigendem Essigsäure-Gehalt zu.

Tab. 1
Azokupplung von Nitroso-acet-anilid mit β-Naphtol bei 25° in Benzol-Eisessig-Mischungen

Vol.-% Eisessig	$k \cdot 10^4$ sec^{-1}	k (Entnitros.) · 10^4 sec^{-1}		Proc. Entnitros.
		pseudomono-	bimolekular	
0	2,16			0
10	2,23	0,07		3
20	2,34	0,18		8
35	2,67	0,51	0,084	19
50	2,88	0,72	0,083	25
75	3,42	1,26	0,096	37
100	3,96	1,80	0,106	46

Diese durch Essigsäure ausgelöste Beschleunigung ist keine echte Erhöhung der unimol. RG-Konstanten der Acylwanderung, sondern kommt durch den gleichzeitigen Ablauf einer Begleitreaktion, der *Entnitrosierung* des Nitroso-acet-anilids[3]), zustande. In einem

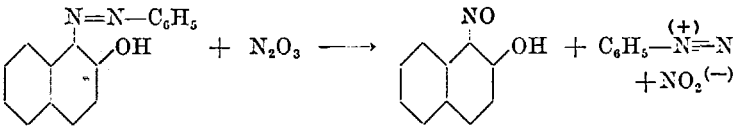
$$\text{II}\quad \begin{matrix} C_6H_5{-}NH{-}CO{-}CH_3 \\ +\,CH_3{-}CO{-}ONO \end{matrix} \xrightleftharpoons[+CH_3{-}COOH]{k_1} C_6H_5{-}N(NO)(CO{-}CH_3) \xrightarrow{k_a} C_6H_5{-}N{-}N{-}O{-}CO{-}CH_3$$

[3]) R. Huisgen, A. **573**, 163 (1951).

solchen Simultansystem II mißt man für jeden der beiden Reaktionswege die Summenkonstante $k_a + k_c$[3]). Unter der Voraussetzung, daß k_a *für Benzol und Eisessig den gleichen Wert besitzt*, lassen sich die in der 3. Spalte der Tab. 1 angegebenen RG-Konstanten für die pseudomonomolekulare Entnitrosierung errechnen. Diese Werte sind proportional der Essigsäurekonzentration; die durch die molare Essigsäure-Konzentration dividierten Werte (Spalte 4), also die bimolekularen RG-Konstanten, stimmen leidlich überein.

Daß wirklich eine Entnitrosierung des Nitroso-acyl-anilids als Begleitreaktion auftritt, kann man zeigen, wenn man Dimethylanilin als Kupplungskomponente verwendet. Neben p-Dimethylaminoazobenzol läßt sich p-Nitroso-dimethylanilin, durch Reaktion des tertiären Amins mit Acetyl-nitrit resp. Salpetrigsäure-Anhydrid entstanden, aus der Eisessiglösung isolieren. Beim Arbeiten in einer sehr verd. Lösung sind der Azofarbstoff und der p-Nitrosokörper praktisch die einzigen Reaktionsprodukte, wie die quant. photometrische Bestimmung bei verschiedenen Wellenlängen lehrt.

Das Auftreten des Anhydrids der salpetrigen Säure ist auch für den Extinktions-Rückgang bei der Kupplung von Nitroso-acet-anilid mit β-Naphtol in Eisessig verantwortlich (Abweichung 2, S. 184). Eine Lösung von Benzol-azo-β-naphtol in Eisessig wird sowohl durch zerfallendes Nitroso-acet-anilid als auch durch Zugabe von Natriumnitrit entfärbt. Die präparative Untersuchung der Reaktion des Azofarbstoffs mit nitrosen Gasen in Äther[4]) liefert Benzol-diazoniumnitrat und 1,6-Dinitro-2-naphtol. Die Primärreaktion dürfte die bislang nur wenig bearbeitete Verdrängung des Benzol-azo-restes gegen

III 

die Nitroso-Gruppe gemäß III sein. Die Weiteroxydation und -nitrierung des 1-Nitroso-2-naphtols zum Dinitrokörper ist eine bekannte, wenn auch früher nur unter schärferen Bedingungen durchgeführte Reaktion[5]).

Die kleinen Mengen salpetriger Säure, die bei der Entnitrosierung des Nitroso-acet-anilids in verd. Lösung in Eisessig auftreten, sind schon in der Lage, die Reaktion III auszulösen. Ein Zusatz von Harnstoff, der die salpetrige Säure beseitigt, schaltet die Folge-

[4]) Versuche von Herrn cand. chem. H. G. Gentner.

[5]) J. T. Hewitt und H. V. Mitchell, Soc. **89**, 1172 (1906); Th. Zincke und F. Rathgen, B. **19**, 2484 (1886) erhielten bei der Reaktion von Benzol-azo-β-naphtol mit HNO_3 d = 1,4 in heißer essigsaurer Lösung auch 1,6-Dinitro-naphtol-(2), ohne allerdings das zweite Bruchstück nachzuweisen.

reaktion aus und ermöglicht dadurch die kinetische Verfolgung der Azokupplung mit β-Naphtol.

Das Ausmaß dieser Entnitrosierung als Begleitreaktion hängt stark von der Wahl der Komponenten ab. In Propionsäure pflegt sie geringer zu sein als in Eisessig. Nitroso-propion-anilid ist der Reaktion weniger zugänglich als der Acetylkörper; 2-Nitroso-acetamino-1-methyl-naphtalin zeigt in Eisessig überhaupt keine Entnitrosierung mehr, wohl dagegen noch in Mineralsäure. Auch die Reinheit des Eisessigs ist von Bedeutung. In normalem Eisessig des Handels fand ich für Nitroso-acet-anilid in der Konkurrenz von Entnitrosierung und Acylwanderung die erste Reaktion mit 65-Proc. beteiligt; in „Leitfähigkeits-Essigsäure" ergab sich der Anteil zu 37-Proc.

Eine ganz andere Ursache haben die in Eisessig auftretenden Abweichungen vom Gesetz der ersten Reaktionsordnung, die sich in einer Induktionsperiode der Azokupplung und einer Abhängigkeit der gemessenen RG von der Konzentration an β-Naphtol verraten. Die Messungen der Tab. 2 wurden in reinster Essigsäure mit Harnstoffzusatz unter völlig gleichen Bedingungen, also wohl auch bei gleichbleibendem Entnitrosierungsanteil, vorgenommen.

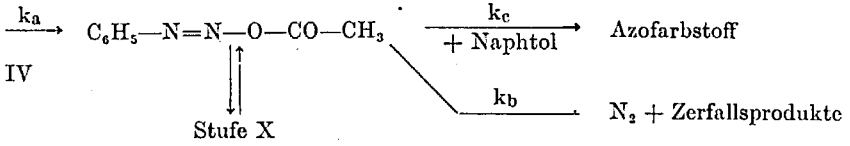
Tab. 2
Reaktion von 25 mg Nitroso-acet-anilid mit β-Naphtol in 100 ccm Eisessig unter Zusatz von 0,4 g Harnstoff bei 25°

mg β-Naphtol	$k \cdot 10^1$ sec^{-1} (a)	Induktionszeit (b)
2000	3,77	4,1 Min.
1000	3,74	8,0 „
500	3,75	10,7 „
200	3,12	ca. 12 „
60	2,44	„ 15 „
20	2,22	„ 17 „

(a) Unimol. RG-Konstante nach Abschneiden der Induktionszeit;
(b) Abszissen-Abschnitt bei Extrapolation der Geraden im Diagramm $\log c_\infty/c_\infty - c_t$ gegen die Zeit.

Die mit der Verminderung der Geschwindigkeit der Azokupplung anwachsende Induktionsperiode zeigt, daß nicht mehr länger die Acylwanderung allein RG-bestimmend ist, sondern daß hier die Folgereaktion (Gleichung I), die Azokupplung mit dem β-Naphtol, in die gleiche RG-Größenordnung hineindrückt. Die in Benzol auch bei nur geringem Naphtol-Überschuß unendlich schnelle Azokupplung des Benzol-diazo-acetats wird in Eisessig also um viele Zehnerpotenzen verlangsamt. Ein solcher Abfall in der Kupplungsgeschwindigkeit steht dem üblichen Lösungsmittel-Einfluß entgegen, nach dem eine elektrophile Kernsubstitution im polaren Solvens

begünstigt sein sollte. Das Ergebnis der Versuche von S. 191 vorwegnehmend sei bemerkt, daß tatsächlich keine echte Verminderung von k_c, der RG-Konstanten der Azokupplung vorliegt, sondern daß eine *Verminderung der Konzentration der kupplungsfähigen Form*, des kovalenten Benzol-diazo-acetats, die bimolekulare Kupplungsreaktion verlangsamt. Das Benzol-diazo-acetat wird in Eisessig im Rahmen eines Gleichgewichtes in eine *nicht mehr kuppelnde Stufe X* übergeführt, die sich weiter unten als das Benzol-diazonium-kation erweist. Die Gleichgewichtskonzentration am Benzol-diazo-acetat muß dabei extrem klein sein, um angesichts des großen Wertes von k_c zu einer meßbaren Geschwindigkeit der Kupplungsreaktion zu führen.



In dieser; einer Stabilisierung gleichkommenden Überführung des kovalenten Diazo-acetats in die Stufe X (Schema IV) liegt auch die Ursache für die in Abwesenheit einer Kupplungskomponente in Eisessig zu beobachtende Verzögerung des Nitroso-acet-anilid-Zerfalls (Phänomen 1 von S. 184). Die Versuche zur Azokupplung (Tab. 1) haben gelehrt, daß die intramolekulare Acylwanderung des Nitroso-acet-anilids in Benzol und Eisessig gleich schnell ablaufen. Der in Benzol als Lösungsmittel als rasche Folgereaktion zu betrachtende Zerfall des Benzol-diazo-acetats erleidet schon durch kleine Essigsäurezusätze eine starke Verzögerung. Der hier im Vergleich zur Azokupplung viel größere Essigsäureeinfluß auf die Geschwindigkeit der Folgereaktion des Diazo-acetats findet im Verhältnis der RG-Konstanten $k_c : k_b$ eine plausible Erklärung. Die Konstante der Azokupplung k_c ist schon in reinem Benzol um mindestens 4 Zehnerpotenzen größer als k_b, die Konstante der Zerfallsgeschwindigkeit; in Anwesenheit einer Kupplungskomponente kommt ausschließlich die Azokupplung zum Zug[2]). Eine Verminderung der Konzentration des Benzol-diazo-acetats muß sich folglich auf die RG des Zerfalls viel stärker auswirken als auf die Farbstoffkupplung.

In Fig. 1 findet sich für Nitroso-acet-anilid in Benzol-Eisessig-Gemischen der Abfall in der Konzentration von Nitroso- plus Diazo-Stufe gegen die Zeit aufgetragen. Die Kurve Nr. 7 (reiner Eisessig) wurde mit der azotometrischen Methodik ermittelt, um den Einfluß der Entnitrosierung hier auszuschalten[6]). Die übrigen

[6]) Natürlich wird die Entnitrosierung nicht unterbunden; sie hat lediglich in der Stickstoff-Entwicklung keinen sichtbaren Effekt.

Kurven wurden mit einer Restmethode gewonnen; dabei wurden laufend Proben der Zerfallslösung mit β-Naphtol in Benzol-Pyridin gekuppelt, nach 24 Stunden durch photometrische Messung der Farbstoffmenge die Gesamtkonzentration des zur Zeit der Probenahme noch vorhandenen Nitroso-acet-anilids, Diazo-acetats und der Stufe X ermittelt. Die Kurvenschar zeigt klar den Zusammenhang

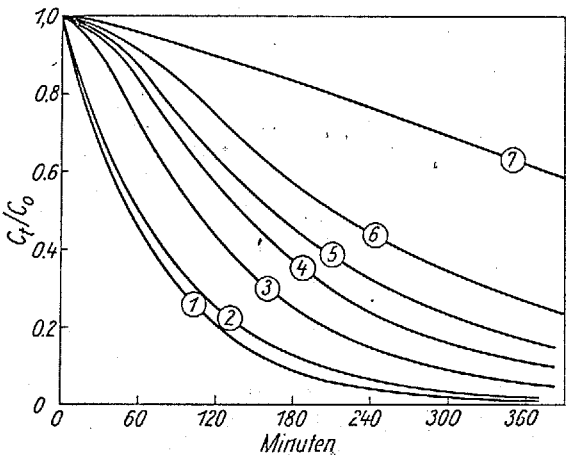


Fig. 1
Zerfall des Nitroso-acet-anilids in Benzol-Eisessig bei 25°

Auf der Ordinate: c = Konzentration von Nitroso- plus Diazo-Stufe. Messung mit photometrischer Restmethode. Je 200 mg Nitroso-acet-anilid werden in 80 ccm Benzol-Eisessig-Gemisch gelöst, das x ccm Eisessig enthält.

Nr. 1	x = 0 (+ 2 ccm Pyridin)	Nr. 5	x = 2,0
2	0	6	10,0
3	0,5	7	80
4	1,0		

von Verzögerung des Zerfalls und Auftreten der Induktionszeit. Die dem Schema IV entsprechende Interpretation setzt die Abnahme der Zerfalls-RG bei steigender Essigsäure-Konzentration mit einer zunehmend stärkeren Begünstigung der Stufe X im Gleichgewicht in Beziehung.

Beachtlich ist, daß schon die Zerfalls-RG in reinem Benzol (Kurve 2 der Fig. 1) mit einer Halbwertszeit von 58 Min. merklich kleiner ist als die unmittelbar über die Azokupplung gemessene Halbwertszeit der Acylwanderung von 53,5 Min. Für die kleine Verzögerung in Benzol muß die geringe, beim Zerfall auftretende, dem Nitroso-acet-anilid äquivalente Essigsäuremenge (Schema V)

V $C_6H_5—N(NO)CO—CH_3 + C_6H_6 \xrightarrow{k_b} C_6H_5—C_6H_5 + N_2 + CH_3—COOH$

verantwortlich gemacht werden. Für die Überführung des Benzoldiazo-acetats in die Stufe X ist offensichtlich die freie Essigsäure erforderlich, da mit deren Neutralisation durch Pyridin (Kurve 1 der Fig. 1) der Effekt erlischt. Die kleinen Unterschiede zwischen den azotometrisch aus dem Zerfall und photometrisch aus der Azokupplung ermittelten RG-Konstanten der Acylwanderung wurden schon in der I. Mitt.[2]) dieser Reihe dem Hemmungseffekt der entstehenden Essigsäure zugeschrieben, ohne daß damals Klarheit über dessen Natur bestand. Die beim Zerfall in Benzol entstehende Essigsäure führt zu einer Abhängigkeit der RG-Konstanten der Acylwanderung von der Konzentration des Nitroso-acet-anilids, also zu einer Abweichung vom Gesetz der ersten Reaktionsordnung, wie die Tab. 3 zeigt[7]). Zuverlässige Werte für die RG der Acyl-

Tab. 3
Zerfall des Nitroso-acet-anilids in Benzol bei 25°

[Nitrosokörper] = Endkonz. an Essigsäure in mMol	Halbwertszeit des Zerfalls resp. der Kupplung	Zusatz	Meßmethodik
1,2	53,5 Min.	β-Naphtol	photometrisch
15	54,5 „	2,5% Pyridin	phot. Restmeth.
15	58 „	ohne	„
61	63 „	„	azotometrisch
183	68 „	„	„

wanderung dürfte man wohl nur mit der direkten photometrischen Verfolgung der Azokupplung erhalten.

Die Klärung des Hemmungseffektes durch Carbonsäuren und der Nachweis, daß es sich bei der Stufe X um das *ionisierte Benzoldiazonium-acetat* handelt, wurden mit folgender Versuchsmethodik erzielt. Wenn man eine benzolische Zerfallslösung von Nitroso-acetanilid in eine β-Naphtol-Lösung eingießt, dann kuppelt der winzige Anteil, der gerade als Benzol-diazo-acetat vorliegt, momentan aus; die weitere Azokupplung folgt dem Tempo der Acylwanderung des noch vorhandenen Nitrosokörpers[2]). In Eisessig erweist sich die Konzentration des auf der Diazostufe vorliegenden Materials als um viele Zehnerpotenzen größer! Pipettiert man in regelmäßigen Zeitabständen Proben der Eisessig-Zerfallslösung in Lösungen von β-Naphtol in Benzol-Pyridin ein, dann unterliegt das ganze auf der Diazoniumsalzstufe vorliegende Material, das mit der Neutralisation der Essigsäure seine Stabilität und Kupplungsträgheit verliert, der praktisch momentanen Kupplung mit dem β-Naphtol; für die

[7]) Einige Kontrollmessungen wurden von Herrn cand. chem. H. Reimlinger durchgeführt.

weitere Zunahme der Konzentration des Azofarbstoffs ist dann wieder die langsame Umlagerung des nicht umgesetzten Nitroso-acet-anilids in den Diazo-ester RG-bestimmend. Da man die Konzentration des Azofarbstoffs nicht momentan in der Sekunde des Einpipettierens der Zerfallslösung messen kann, ermittelt man photometrisch die Konzentration nach der zweiten, dritten usf. bis zur zehnten Minute, extrapoliert dann rückwärts auf den Wert der „Momentankupplung" im Augenblick des Eingießens in die Naphtollösung. Jede einzelne Kupplungslösung wird dann nach Ablauf von 24 Stunden, also nach Abschluß der Acylwanderung, noch einmal photometriert. Während die Momentankupplung die Konzentration

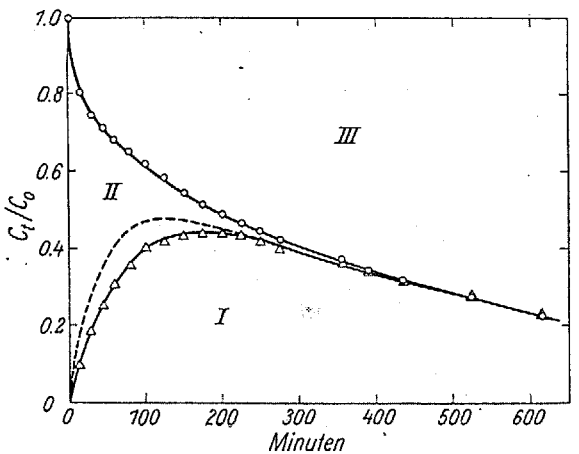


Fig. 2. Erläuterungen im Text

desionisierten Diazonium-acetats zur Zeit t zu messen gestattet, ist die Differenz von „Endkupplung" und Momentankupplung ein Maß für die zur Zeit t noch vorhandene Menge an Nitroso-acet-anilid. In Fig. 2 gibt die Kurve, die durch die als Kreise gekennzeichneten Meßpunkte führt, die zeitliche Verminderung der Konzentration von Nitroso- plus Diazostufe wieder. Die Dreiecke sind die Meßpunkte der Momentankupplung; der zugehörige Kurvenzug zeigt, daß die Konzentration an Diazonium-acetat langsam zunimmt, durch ein Maximum geht und langsam wieder abfällt. Die Ordinatenanteile im Feld I der Fig. 1 entsprechen also den Konzentrationen des Diazonium-acetats, die des Feldes II dem Nitroso-acet-anilid; der Sektor III des Diagramms schließlich ist den Zerfalls- und Entnitrosierungsprodukten zuzuordnen. Der anfänglich starke Abfall des oberen Kurvenzuges ist der Entnitrosierung zuzuschreiben. Mit dem Zusammenfließen der beiden Kurvenäste sind Acylwanderung und Entnitrosierung abge-

schlossen; von diesem Zeitpunkt an zerfällt lediglich die Stufe X, das Diazonium-acetat, in langsamer, unimolekularer Reaktion.

Die Leitfähigkeitsuntersuchung[8]) der Zerfallslösung des Nitroso-acet-anilids in Eisessig lehrt, daß *die Stufe X* des Formelschemas IV *ein Elektrolyt* ist. In Fig. 3 sind die Ergebnisse der Momentankupp-

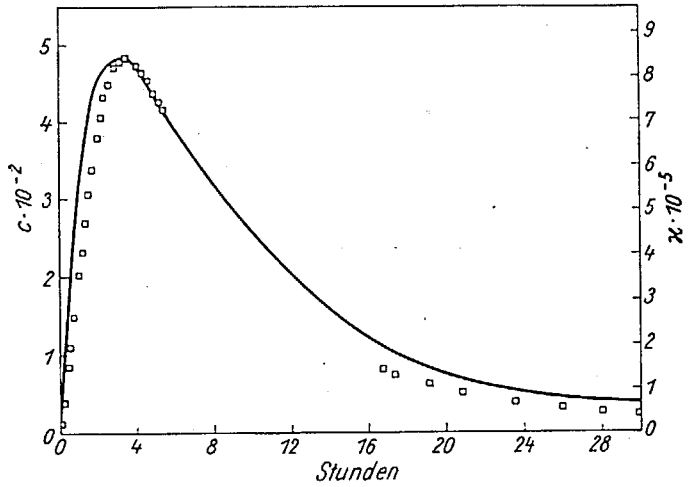


Fig. 3
Zerfall des Nitroso-acet-anilids in Eisessig bei 25°
Linker Ordinatenmaßstab und ausgezogene Kurve = Konzentration des Diazonium-acetats; quadratische Meßpunkte und rechte Ordinate = spezif. Leitfähigkeit. Die Maßstäbe wurden so gewählt, daß am Maximum die Ordinaten von Konzentration und Leitfähigkeit gleich sind.

lung zusammen mit den Meßwerten der spezif. Leitfähigkeit wiedergegeben. Die Übereinstimmung in der zeitlichen Lage des Maximums läßt keinen Zweifel daran, daß es die Stufe X, die stabilisierte Form aus Benzol-diazo-acetat, ist, die den elektrischen Strom leitet. Die Absolutwerte der Äquivalent-Leitfähigkeit und deren Abhängigkeit von der Konzentration charakterisieren einen *schwachen Elektrolyten mit starker Ionenassoziation*. Das Durchschreiten eines Minimums (Tab. 4) ist typisch für den Übergang vom Tripelionengebiet über das der nicht mehr leitenden Ionenpaare in das Gebiet der wieder leitenden Einfachionen[9]).

Tab. 4
Äquivalent-Leitfähigkeit des Benzol-diazonium-acetats

c · 10³	Λ
48,3	1,74
42,6	1,73
5,5	1,28
3,9	1,10
1.1	1,99
0,5	3,32

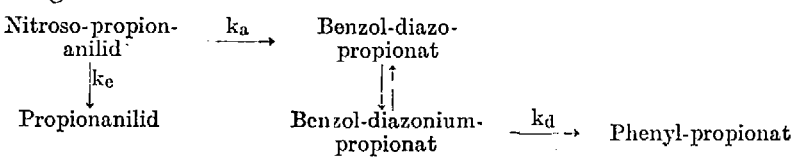
[8]) Herrn Prof. G. Kortüm und Herrn cand. chem. H. Wilski sei für die Durchführung der Messung bestens gedankt.

[9]) G. Kortüm, Lehrbuch der Elektrochemie, 1. Aufl. (1948), S. 200.

Für die Gleichsetzung der Elektrolyt-Stufe X mit dem ionisierten Benzol-diazonium-acetat[10]) spricht auch der präparative Befund. Das Schicksal der Stufe X in Eisessig ist das gleiche wie das des Benzol-diazonium-acetats, das man aus dem salzartigen Chlorid durch Zugabe von Alkaliacetat bereitet. In beiden Fällen wird unter Stickstoff-Austritt Phenylacetat gebildet in einer glatten, ohne Verfärbung der Lösung vor sich gehenden Reaktion.

Auf schmalerer experimenteller Basis wurde schon früher[2]) der durch Carbonsäure ausgelöste Hemmungseffekt zu deuten versucht. Neben der Ionendissoziation, die uns thermodynamisch unwahrscheinlich erschien, diskutierten wir andere Möglichkeiten, die jetzt experimentell auszuschließen sind. Es wurde seinerzeit nicht beachtet, daß in Benzol-Eisessig-Mischungen von geringem Essigsäuregehalt zwar eine Ionendissoziation unmöglich ist, eine Ionisation unter Bildung von solvatisierten Assoziaten aber sehr wohl erfolgen kann. Für die Ionisation bedeutsamer als eine hohe Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels ist dessen Eignung zur Ionensolvatation.

Wenn die auf den beiden erwähnten Wegen bereiteten Präparate von Benzol-diazonium-acetat wirklich identisch sind, dann sollten auch die RG-Konstanten ihres Zerfalls in Eisessig übereinstimmen. Bei der Nachprüfung tritt allerdings eine neue Komplikation auf, weshalb der Vergleich zunächst für das System Benzol-diazonium-propionat in Propionsäure geführt sei. Der Zerfall des Nitroso-propion-anilids in Propionsäure wurde ganz analog durch Messung der Momentan- und Endkupplungswerte verfolgt. In diesem Fall liegt folgendes Reaktionsschema vor:



Wie die Fig. 4 zeigt, wird das Maximum der Diazonium-Stufe schon nach 75 Min. bei 25° passiert; nach etwa 2 Stunden haben sich „Nitroso-Kurve" und „Diazo-Kurve" vereinigt, d. h. Entnitrosierung und Acylwanderung sind abgeschlossen. Von diesem Zeitpunkt an folgt das Verschwinden des kupplungsfähigen Materials streng dem unimolekularen RG-Gesetz mit einer Halbwertszeit von 528 Min. Dieser Wert stimmt innerhalb der Fehlergrenzen überein mit der zu 516 Min. gefundenen HZ des aus Benzol-diazonium-chlorid und Kalium-propionat in Propionsäure erhaltenen Präparats von Benzol-diazonium-propionat.

[10]) Mit -diazo- seien die kovalenten Typen, mit -diazonium- die ionisierten, salzartigen Verbindungen gekennzeichnet.

Um sicher zu gehen, daß das Formelschema VI die Reaktion vollständig beschreibt, habe ich mich um eine rechnerische Erfassung des Systems bemüht. Der für die direkte Azokupplung des Nitroso-propion-anilids mit β-Naphtol in Propionsäure gemessene k-Wert (HZ 14,5 min) entspricht wieder der Summe $k_a + k_e$. Wenn wir für k_a den Meßwert in reinem Benzol zugrunde legen (HZ 17,0 min),

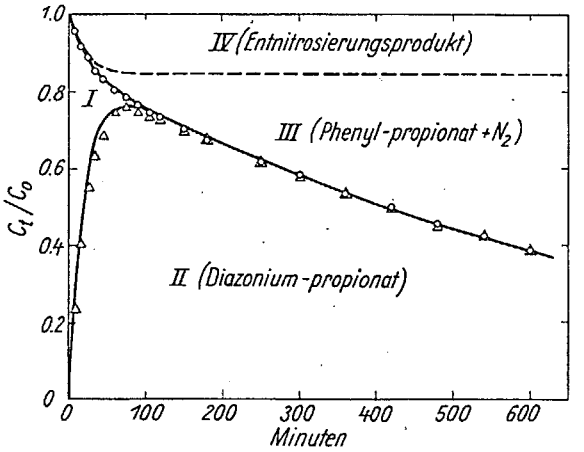


Fig. 4
Zerfall des Nitroso-propion-anilids in Propionsäure bei 25°
Meßpunkte: Kreise = Endkupplung, Dreiecke = Momentankupplung. Die ausgezogenen Kurven wurden berechnet mit folgenden k-Werten: $k_a = 67{,}5$, $k_e = 12{,}5$, $k_d = 2{,}23 \cdot 10^{-5}$ sec^{-1}.

ergibt sich daraus ein Entnitrosierungsanteil von 15%. Die genauere graphische Approximation führt zu $k_a : k_e = 84{,}5 : 15{,}5$. Damit sind jetzt, wenn man die Einstellung des Ionisationsgleichgewichtes als unendlich schnell betrachtet, sämtliche RG-Konstanten des Systems VI bekannt und unabhängig voneinander bestimmt.

Die Integration der Differentialgleichung des Systems

$$E \xleftarrow{k_e} A \xrightarrow{k_a} B \xrightarrow{k_d} C$$

mit 3 unimolekularen Stufen wird im Anhang durchgeführt. Es ergibt sich für

$$[\text{Diazonium-propionat}] = \frac{k_a}{k_a + k_e - k_d}\left[e^{-k_d t} - e^{-(k_a + k_e)t}\right]$$

$$[\text{Nitroso-propion-anilid}] = e^{-(k_a + k_e)t}$$

Die ausgezogenen Kurven der Fig. 4 geben den aus den RG-Konstanten nach vorstehenden Gleichungen errechneten zeitlichen Verlauf der Konzentrationen von Nitroso- plus Diazo-Stufe sowie der

Diazo-Stufe allein wieder. Die Meßpunkte fügen sich so ausgezeichnet den berechneten Kurven, daß kein Zweifel an der *vollständigen Erfassung des Reaktionssystems* möglich ist.

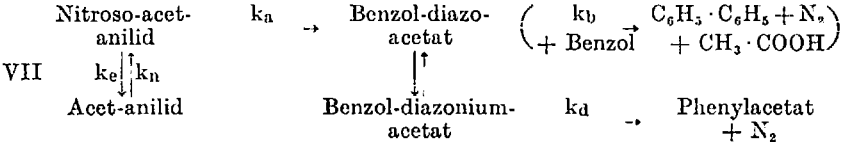
Zur ersten Orientierung in solchen kinetischen Systemen ist die Reaktionszeit bis zur Erreichung des Maximums der Diazonium-Stufe nützlich:

$$t_{max} = \frac{\ln (k_a + k_e) - \ln k_d}{k_a + k_e - k_d}$$

Auch im System Nitroso-acet-anilid/Eisessig lassen sich die drei RG-Konstanten unabhängig voneinander ermitteln. Unter den Reaktionsbedingungen des Versuchs von Fig. 2 gilt:

$$k_a = 21{,}4,\ k_e = 17{,}7 \text{ und } k_d = 3{,}03 \cdot 10^{-5}\ \text{sec}^{-1}.$$

Die Konzentration an Benzol-diazonium-acetat sollte danach nach 118 Min. ihren Maximalwert erreichen. Gefunden wurde das Maximum (Fig. 2) bei 190 ± 10 Min., also weit außerhalb der Meßfehler; der aus den RG-Konstanten berechnete Kurvenverlauf wurde in Fig. 2 gestrichelt eingezeichnet. Wo die Ursache der Diskrepanz zu suchen ist, dafür gibt die präparative Aufarbeitung der Reaktionslösung einen Hinweis: Aus der Eisessiglösung wird stets viel weniger Acet-anilid isoliert als es der Entnitrosierungs-Geschwindigkeit entsprechen würde. Man kann daraus schließen, daß das Acet-anilid in der Reaktionslösung erneut nitrosiert und auf dem Weg über das Diazonium-acetat in Phenyl-acetat übergeführt wird. Die gefundene „Verspätung" des Maximums der Diazoniumstufe würde mit einer solchen Nachbildung des Nitroso-acet-anilids hinreichend erklärt. Eine solche *Neu-Nitrosierung* in der Reaktionslösung hat nichts Befremdliches; gewinnt man doch das Nitroso-acet-anilid präparativ durch Nitrosierung des Acet-anilids mit nitrosen Gasen in Eisessig. Das Reaktionssystem ist also etwas komplizierter als im Fall des Propionsäure-Abkömmlings:



Zur Kontrolle wurde in einer neuen Meßreihe die Rück-Nitrosierung durch Zusatz von Harnstoff unterbunden. Der Entnitrosierungsanteil wurde bei dieser Messung graphisch zu 62,2% ermittelt. Aus den Werten $k_a = 21{,}4$, $k_e = 35{,}0$ und $k_d = 3{,}03 \cdot 10^{-5}\ \text{sec}^{-1}$ berechnet sich t_{max} zu 95 Min.; zwischen 90 und 105 Min. liegt das experimentell gefundene Maximum. Die Meßpunkte entsprechen ebensogut wie in Fig. 4 den berechneten Kurven. Mit der Beseitigung

der salpetrigen Säure durch Harnstoff wird also die zusätzliche Komplikation der Neu-Nitrosierung ausgeschaltet.

Die Stellung der Stufe des Benzol-diazonium-acetats im Reaktionssystem bedarf noch der Erörterung. Für die Azokupplung wurde im Schema IV diese Stufe in den *Nebenschluß* gelegt, während sie beim Zerfall in Carbonsäuren gemäß VII als reagierende Einheit auftritt. Es existieren sichere Anhaltspunkte dafür, daß die kovalenten Diazoester für die Azokupplung verantwortlich sind. Neben der unmeßbar raschen Kupplung in Benzol oder Petroläther — hier tritt sicher nur die kovalente Form auf — ist hier die Kupplungsträgheit des Benzol-diazonium-chlorids zu erwähnen, die durch einen winzigen Säurezusatz zur Kupplungsunfähigkeit gesteigert wird. In dem Maß, wie man von der kovalenten Form zu den das Kation begünstigenden Bedingungen übergeht, *sinkt das Kupplungsvermögen.* Anders der Zerfall in Eisessig: Reaktionsprodukt und Zerfallsgeschwindigkeit sind praktisch gleich für Benzol-diazonium-chlorid und -acetat; auch Säurezusatz ist ohne Einfluß. Hier muß also wirklich das Diazonium-kation in die Reaktion eingehen, die sich ja auch den anderen typischen Reaktionen dieses Ions, etwa der Phenolverkochung, formal anschließt.

Der radikalischen Zerfallsweise des Benzol-diazo-acetats in Benzol[2]) steht also im Eisessig ein Zerfall mit Ionenmechanismus gegenüber. In Benzol-Eisessig-Gemischen werden beide Zerfallsformen nebeneinander auftreten, wie es die erweiterte Gleichung VII zeigt. Die deutliche Zerfallshemmung, die schon kleine Mengen Essigsäure in Benzol auslösen (siehe Fig. 1), läßt darauf schließen, daß die Ionisation des Benzol-diazo-acetats schon unter diesen Bedingungen ein beträchtliches Ausmaß besitzt. Einen Begriff von der Größenordnung des Ionisationsgrades kann man sich unschwer verschaffen, wobei die Zerfallskurve des Nitroso-acet-anilids in Benzol mit 1,25 Volumproc. Essigsäure als Beispiel herausgegriffen sei (Kurve 4 der Fig. 1). Bei rascher Einstellung des Ionisationsgleichgewichtes in VII kann man die Diazo-Stufe als Einheit auffassen, die beiden Zerfallswege zu einer Reaktion erster Ordnung zusammenfassen, für deren RG-Konstante k′ gilt:

$$k' = (1 - \alpha)\, k_b + \alpha \cdot k_d,$$

wobei α der Ionisationsgrad ist. Da in dem genannten, an Essigsäure armen Gemisch keine Entnitrosierung auftritt, kann man den ganzen Zerfall des Nitroso-acet-anilids mit guter Näherung auf das einfache System A $\xrightarrow{k_a}$ B $\xrightarrow{k'}$ C zurückführen. Daraus ergibt sich für

$$[\text{Nitroso- + Diazo-Stufe}] = \frac{k_a}{k_a - k'}\, e^{-k't} - \frac{k'}{k_a - k'}\, e^{-k_a t}.$$

Da diese Funktion gemessen wurde (Kurve 4, Fig. 1) und k_a bekannt ist, wurde k′ durch graphische Interpolation ermittelt. Dazu wurden

die Meßpunkte in die für verschiedene k′-Werte berechnete Kurvenschar eingezeichnet; $k' = 1{,}67 \cdot 10^{-4}\ sec^{-1}$ stellt, wie Fig. 5 zeigt, einen befriedigenden Wert dar.

k_b wurde früher für Benzol bei 25° zu 0,0308 sec^{-1} ermittelt[2]). Die Methode war recht grob; der richtige Wert liegt wahrscheinlich höher. In reinem Eisessig bei 25° ist $k_d = 3{,}03 \cdot 10^{-5}\ sec^{-1}$. Da k_d die Konstante einer pseudomonomolekularen Reaktion ist, muß der Wert in der durch Benzol so stark verdünnten Essigsäure erheblich kleiner sein. Aber selbst bei Einsetzung der in den reinen Lösungsmitteln gefundenen RG-Konstanten ergibt sich

$$\alpha = \frac{k_b - k'}{k_b - k_d} = \frac{306}{308} = 0{,}994.$$

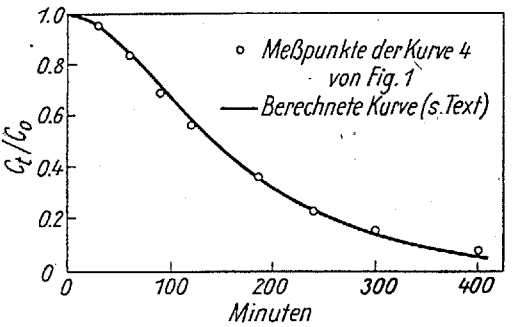


Fig. 5

Da alle Vereinfachungen in der Richtung liegen, die zu einer Verminderung von α führen, kann der so ermittelte Ionisationsgrad als untere Schwelle gelten. *Schon 1,25 Volumproc. Essigsäure in Benzol lösen also eine mehr als 99-proc. Ionisation (nicht Dissoziation!) des Benzol-diazo-acetats aus.*

Eine bisher noch nicht angeschnittene Frage ist die nach der *Reversibilität der für die Nitroso-acyl-arylamine typischen Acylwanderung*. Handelt es sich beim Übergang des Nitroso-acet-anilids in das Benzol-diazo acetat um eine einseitige Isomerisierung oder liegt eine echte Tautomerie vor? Die Beantwortung ist nicht einfach, da das Benzol-diazo-acetat sehr raschen Zerfalls- und Folgereaktionen unterliegt, die das evtl. Einspielen eines Gleichgewichtes verhindern würden. Die Vereinigung der Kurvenäste in den Fig. 2 und 4 spricht gegen eine Rückbildung des Nitroso-acet-anilids aus der Diazo-Stufe. Bei einer Gleichgewichtskonzentration am Nitrosokörper müßte sich auch nach langen Reaktionszeiten noch eine Differenz zwischen Momentan- und Endkupplungswert ergeben. Auch aus dem Benzol-diazonium-acetat, das man sich aus dem Chlorid in Eisessig mit Alkali-acetat bereitet, sollte über die kleine Gleichgewichtskonzentration an koval. Diazo-acetat etwas Nitroso-acet-anilid entstehen, wenn diese Umkehrreaktion tatsächlich existiert. Der Nitrosokörper unterliegt in Eisessig zu rund 40% der Entnitrosierung; in Anwesenheit von etwas Harnstoff sollte also aus der Zerfallslösung des Benzol-diazonium-acetats eine kleine Menge Acet-anilid isolierbar sein. Die Fahndung nach diesem Stoff in der

Zerfallslösung einer größeren Menge des Diazoniumsalzes war erfolglos. Das spricht gegen eine Acylwanderung im Umkehrsinn, also vom Sauerstoff an den Stickstoff, oder einschränkend: Wenn die Umkehrreaktion existiert, dann dürfte sie nicht rasch sein.

Meiner technischen Assistentin, Fräulein L. Krause, spreche ich für eifrige und geschickte Hilfe bei den Messungen meinen Dank aus. Die Arbeit wurde durch eine Sachbeihilfe der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft gefördert.

Beschreibung der Versuche

Messung der Geschwindigkeit der Azokupplung von Nitroso-acet-anilid mit β-Naphtol in Eisessig

Die Bildung des Benzol-azo-β-naphtols wird, wie schon in der vorhergehenden Mitteilung[3]) erwähnt, mit dem Photometer nach G. Kortüm im Lichte der Quecksilberlinie 546 mμ photometrisch verfolgt. Da im Küvettenkasten eine ausreichende Temperaturkonstanz nicht zu erzielen ist, wird die Stammlösung im Thermostaten belassen, für die Konzentrationsmessung jeweils eine Probe rasch abpipettiert und in der 5-mm-Küvette ausgemessen.

Die Gewinnung kinetisch auswertbarer Kurven wurde zunächst durch das Phänomen des Extinktionsrückganges vereitelt. Versetzt man eine Lösung von 2 g β-Naphtol in 100 ccm reinem Eisessig mit 30 mg Nitroso-acet-anilid, dann erreicht die Konzentration des Azofarbstoffs nach 6 Stunden bei 25° mit 28,7 mg ein Maximum, dem sich ein langsames Absinken auf 25,6 mg innerhalb 20 Stunden anschließt. Noch auffallender ist der Effekt bei geringerer Naphtol-Konzentration. Bei der Reaktion von 60 mg Nitroso-acet-anilid mit 50 mg β-Naphtol in 100 ccm Eisessig ist nach 58 Min. mit 13,8 mg Farbstoff das Maximum erreicht; innerhalb 10 Stunden sinkt die Farbstoffmenge auf 3,6 mg ab. Wenn man in einer Lösung von 20 mg Benzol-azo-β-naphtol in 100 ccm Eisessig 50 mg Nitroso-acet-anilid dem Zerfall überläßt, sind nach 20 Stunden nur noch 6,2 mg Farbstoff nachweisbar.

Der präparative Ansatz bestätigt das Defizit an Farbstoff: Aus je 3,2 g Nitroso-acet-anilid und β-Naphtol in 40 ccm stabilem Eisessig können nach Aufarbeitung durch Chromatographie an Aluminiumoxyd aus benzolischer Lösung nur 1,12 g des Azofarbstoffs vom Schmp. 127—130° neben etwas Acetanilid isoliert werden. Ein in Benzol und Alkohol unlöslicher, blauvioletter Anteil des Reaktionsprodukts schmilzt erst oberhalb 275° und konnte nicht rein erhalten werden.

Die Komplikation der nachträglichen Zerstörung des Azofarbstoffs läßt sich durch Zusatz von Harnstoff befriedigend ausschalten. Die Messungen der Tab. 1 und 2 wurden mit Harnstoffzusatz durchgeführt.

Das bei der Entnitrosierung des Nitroso-acet-anilids entstehende Anhydrid der salpetrigen Säure läßt sich mit Dimethylanilin abfangen. Nach dem Abdestillieren des Eisessigs wird in Benzol aufgenommen, mit verd. Ammoniak und mit Wasser gewaschen, nach dem Trocknen an einer Al_2O_3-Säule aufgezogen. Das mit Benzol entwickelte Chromatogramm zeigt unter einer dunklen Schmutzschicht eine graugrüne Zone, aus der sich p-Nitroso-dimethylanilin eluieren läßt. Das breite orangerote Band, das sich nach unten in der Säule anschließt, enthält das p-Dimethylamino-azo-benzol. Beim Arbeiten in sehr verd. Lösung treten Nebenreaktionen in den Hintergrund, wie die quantitative photometrische Analyse zeigt. Zunächst werden für Eisessiglösungen von p-Nitroso-dimethylanilin und Dimethylamino-azo-benzol Eichkurven angelegt für die Extinktion der Quecksilberlinien 546 und 436 mμ. Während der Azokörper die blaue und grüne Linie in vergleichbarem Maße absorbiert, zeigt der p-Nitroso-Körper praktisch keine Grünabsorption (546 mμ). 2,60 mg Nitroso-acet-anilid überläßt man in 99 ccm

stabilem Eisessig und 1 ccm Dimethylanilin 24 Stunden bei 25° der Reaktion. Die Absorption der Grünlinie zeigt 1,17 mg Azofarbstoff = 32,7% d. Th. an. Die Absorption bei 436 mμ ist stärker als es der Azokörpermenge entspricht um einen Betrag, der auf 1,38 mg = 58% d. Th. an p-Nitroso-dimethylanilin hinweist.

Nitroso-acet-anilid in Benzol-Eisessig-Gemischen Geschwindigkeit des Zerfalls (Fig. 1)

Die azotometrische Methodik, die eines Einsatzes von ca. 0,8 g Nitrosokörper bedarf, wurde schon früher[2]) beschrieben. Bei Verwendung dieser Methode werden durch Stickstoffretentionen, auch bei rein unimolekularem Verlauf, Induktionszeiten vorgetäuscht, die man zur Auswertung abschneiden muß. Wenn wirklich, wie in diesen Benzol-Essigsäure-Mischungen, Induktionsperioden vorhanden sind, ist man zu deren Nachweis auf die photometrische Restmethode angewiesen, deren Prinzip S. 189 skizziert wurde. Vor der Aufnahme jeder Meßkurve der Fig. 1 bereitet man 12 mit Schliffstopfen versehene 50-ccm-Flaschen vor, die jeweils 40 ccm 4-proc. β-Naphtollösung in Benzol-Pyridin 5:1 enthalten. 200 mg Nitroso-acet-anilid werden in dem auf 25,0° vorgewärmten Lösungsmittelgemisch (Benzol-Essigsäure) gelöst, sofort eine 2-ccm-Probe in die erste Kupplungslösung einpipettiert. Nach genau abgelesenen Zerfallszeiten werden 11 weitere 2-ccm-Proben innerhalb von 5 Stunden gezogen und in die β-Naphtollösung zur „Restkupplung" eingebracht. Unmittelbar nach dem Probeziehen wird die Blindfärbung der Zersetzungslösung bei 546 mμ photometrisch ermittelt und auf die Konzentration in der Kupplungslösung umgerechnet. Nach 24 Stunden mißt man die Lichtabsorption der Kupplungslösungen bei der gleichen Wellenlänge; nach Abzug des Blindanteils erhält man die Farbstoffmengen, die den zur Zeit des Kupplungsbeginns vorhandenen Konzentrationen an Nitroso- plus Diazo-Stufe äquivalent sind. Der zeitliche Abfall in der Farbstoff-Konzentration entspricht dem zu messenden Zerfall. Während sich die Meßreihen für Reinbenzol und Benzol mit Pyridin-Zusatz scharf reproduzieren ließen, traten bei den Mischungen mit Eisessig Schwierigkeiten auf. Die Meßreihen der Fig. 1 wurden hintereinander unter genau gleichen Bedingungen gewonnen, können aber, wie Kontrollmessungen zeigten, auch nicht als Präzisionsmessungen gewertet werden. Die Meßreihe 6 wurde nach der in dieser Mischung schon 8-proc. Entnitrosierung korrigiert. Die azotometrisch gewonnene Kurve 7 (reiner Eisessig) ist mit den übrigen nicht streng vergleichbar, da hier das beträchtliche Ausmaß der simultanen Entnitrosierung eine Erhöhung der Zerfallskonstanten vortäuscht. Der wirkliche Zerfall über das Diazonium-acetat ist also noch langsamer. Außer der Entnitrosierung schränken aber noch andere, nicht näher untersuchte Momente die scharfe Reproduzierbarkeit ein.

Nitroso-acet-anilid in Eisessig Kinetische Verfolgung des Passierens der Diazonium-Stufe

Die oben beschriebene „Restmethode" gestattet, die Summe des zur Zeit des Kupplungsbeginns vorhandenen Nitroso- und Diazo-Materials quantitativ zu erfassen. Wie S. 190 erwähnt, gelingt es mit einem einfachen Kunstgriff, die beiden Anteile getrennt zu bestimmen. Man bereitet etwa 20 Kupplungslösungen (vgl. oben) vor.

600 mg 96-proc. Nitroso-acet-anilid werden in 60 ccm Leitfähigkeits-Eisessig ($\varkappa = 2 \cdot 10^{-8}$ Ohm^{-1} cm^{-1} bei 25°, Schmp. 16,5°) bei 25,0° gelöst. Anfangs in 15 Min.-, später in 30 Min.-Abständen werden der im Thermostaten befindlichen Zerfallslösung 2-ccm-Proben entnommen und jeweils in 40 ccm Kupplungslösung (0,4 g β-Naphtol in Benzol-Pyridin 6:1) einpipettiert. Nach Umschütteln der Kupplungslösung wird jeweils rasch die 5-mm-Küvette gefüllt und bei 546 mμ photometriert. Die erste Photometerablesung wird 120 Sek. nach Kupplungsbeginn notiert, dann nach jeder weiteren vollen Min. bis zur zehnten abgelesen.

Die Extinktion nimmt dabei langsam im Tempo der weiteren Umlagerung des Nitrosokörpers zu. Trägt man diese zeitliche Konzentrationszunahme des Farbstoffs graphisch auf (Zeit auf der Abszisse), so ergibt sich eine Gerade, deren Steigung proportional der zu Beginn der Azokupplung noch vorhandenen Menge Nitroso-acet-anilid ist. Zu Zerfallsbeginn sind diese Geraden somit recht steil, nähern sich nach langen Zerfallszeiten mit dem Verschwinden der Nitroso-Stufe der Waagerechten. Durch lineare Extrapolation auf die Zeit des Kupplungsbeginns erfaßt man die der Diazonium-Stufe äquivalente Farbstoffmenge. Die erneute Messung der Kupplungslösungen nach 24 Stunden führt zum oben besprochenen Summenwert. Für jeden Meßpunkt der Fig. 2 und 4 bedarf es also einer eigenen Kupplungslösung.

Der Leitfähigkeitsbestimmung dient eine 25° warme Lösung von 1,0 g Nitroso-acet-anilid in 50 ccm reinem Eisessig in einer Zelle mit blanken Platinelektroden, an die ein Wechselstrom von 2600 Hz angelegt wird. Es fällt auf, daß mit dem Einbringen des Nitrosokörpers die Eigenleitfähigkeit des Eisessigs um den Faktor 100 erhöht wird. Die Vermutung, daß es sich um als Verunreinigung eingeschleppte Spuren anorganischer Salze handelt, wird durch Meßwerte nach praktischem Abschluß des Zerfalls widerlegt; nach 65 Stunden war die spez. Leitfähigkeit auf $0{,}98 \cdot 10^{-6}\ \Omega^{-1}\,cm^{-1}$, d.i. ein Drittel des Anfangswertes abgesunken und zeigte noch weiter fallende Tendenz. Möglicherweise kommt schon dem Nitroso-acet-anilid in Eisessig sehr schwacher Elektrolyt-Charakter zu. Im Zuge des Übergangs in die Diazonium-Stufe steigt die in Abständen von 10 Min. gemessene spez. Leitfähigkeit, wie Fig. 3 zeigt; nach 200 Min. ist mit $\varkappa = 84{,}0 \cdot 10^{-6}\ \Omega^{-1}\,cm^{-1}$ das Maximum erreicht. Der Berechnung der Äquivalentleitfähigkeit des Benzol-diazonium-acetats (Tab. 4) wurden die Meßwerte des absteigenden Astes der Leitfähigkeitskurve zugrunde gelegt.

Die kinetische Verfolgung des Passierens der Diazostufe im System Nitroso-propion-anilid in Propionsäure wurde in prinzipiell gleicher Weise vorgenommen.

Die Geschwindigkeit des Zerfalls von Benzol-diazonium-salzen in Eisessig

Sie wurde von H. A. Pray[11]) und von C. A. Waring und J. R. Abrams[12]) azotometrisch gemessen. Da sich wegen der Farblosigkeit der Zerfallslösungen eine Blindkorrektur erübrigt, wurde hier der photometrischen Restmethode der Vorzug gegeben. Wenn es sich wirklich um einen Zerfall des Diazonium-kations handelt, sollte die RG unabhängig vom Anion sein, was auch in erster Näherung stimmt. Es ergab sich jedoch ein außerhalb der Fehlergrenzen liegender Unterschied in den Zerfallskonstanten des Benzol-diazonium-chlorids und -acetats im Sinne eines für das Chlorid um rund 10% höheren Wertes. Da als Diazonium-acetat die Kombination Diazoniumchlorid-Eisessig-Alkaliacetat eingesetzt wurde, war an einen Salzfehler zu denken; dagegen sprach allerdings die Unabhängigkeit der Zerfallskonstante von der Konzentration des Alkaliacetats. Eine Erklärungsmöglichkeit für den etwas höheren Wert beim Chlorid liegt vielleicht in der Beteiligung der beim Zerfall entstehenden Salzsäure; eine geringfügige Reaktion vom Sandmeyer-Typ könnte in simultanem Ablauf für die Steigerung verantwortlich sein. Aus den Werten der Tab. 5 errechnet sich die Aktivierungsenergie des Diazonium-acetatzerfalls zu 27,9 kcal, während die Messungen von Pray[11]) am Benzol-

Tab. 5
Zerfall von Benzol-diazonium-acetat in Eisessig

t in °C	$k \cdot 10^5\ sec^{-1}$
25	3,03
30	6,49
35	13,7
40	28,8
45	59,2

[11]) J. Phys. Chem. **30**, 1417 (1926).
[12]) Am. **63**, 2757 (1941).

diazonium-chlorid 26,2 kcal ergaben. Die von Pray für Eisessig und Propionsäure erhaltenen RG-Konstanten sind praktisch gleich. Für das System Diazoniumchlorid-Kaliumpropionat-Propionsäure erhielt ich in 3 Messungen bei 25° die k-Werte 2,27, 2,24 und 2,15 · 10^{-5} sec^{-1}. Der Zerfall ist also um rund $^1/_3$ langsamer als im Essigsäuresystem.

Reaktion des Benzol-azo-β-naphthols mit nitrosen Gasen (H. G. Gentner)

500 mg feingepulvertes Benzol-azo-β-naphthol werden in 20 ccm Äther suspendiert und bei 0° mit nitrosen Gasen behandelt. Im Laufe von 15 Min. geht der Azofarbstoff in Lösung; schon vorher beginnt die Ausscheidung von kristallinem Benzol-diazonium-nitrat. Nach 20 Min. schüttelt man das Diazoniumsalz im Scheidetrichter in 30 ccm Eiswasser ein, läßt die wäßrige Phase in eine Lösung von 0,5 g β-Naphthol in 25 ccm 2n-Natronlauge einfließen. Der gebildete Azofarbstoff wird abgesaugt und getrocknet: 238 mg vom Schmp. 121—125°, nach Umlösen aus Methanol in Schmp. und Misch-Schmp. mit Benzol-azo-β-naphthol identisch.

Die ätherische Lösung wird nach mehrfachem Waschen mit Wasser eingeengt auf ein Volumen von 4 ccm. Nach kurzem Stehen kristallisieren 213 mg gelber Drusen aus vom Schmp. 180—186°. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol erhält man blaßgelbe Tafeln vom Schmp. 193—195° = 1,6-Dinitro-2-naphthol.

$C_{10}H_6O_5N_2$ (234,07)	Ber.	C 51,27	H 2,58	N 11,97
	Gef.	» 51,39	» 2,76	» 11,94

1-Nitroso-2-naphthol liefert unter den gleichen Bedingungen ebenfalls 1,6-Dinitro-2-naphthol.

Anhang

Die Differentialgleichung des Systems

$$E \xleftarrow{k_3} A \xrightarrow{k_1} B \xrightarrow{k_2} C$$

Bei diesem System aus 3 Reaktionsstufen erster Ordnung handelt es sich um die Kombination eines Paares von Simultanreaktionen mit einem einfachen System von Folgereaktionen. Wenn man zunächst das Simultansystem betrachtet, gilt

$$dE/dt = k_3A \text{ und } dB/dt = k_1A,$$

folglich

$$dB/dE = k_1/k_3 = (B)_t/(E)_t.$$

Für die Kombination mit dem Folgesystem behält das Verteilungsprinzip auf die Simultanwege seine Gültigkeit:

$$(B + C)_t/(E)_t = k_1/k_3.$$

Durch schrittweisen Ersatz gelangt man zu

$$dB/dt = k_1A - k_2B = k_1 - (k_1 + k_2 + k_3)\,B - (k_1 + k_3)\,C$$

$$d^2B/dt^2 = -(k_1 + k_2 + k_3)\,dB/dt - (k_1 + k_3)\,dC/dt$$

$$= -(k_1 + k_2 + k_3)\,dB/dt - (k_1 + k_3)\,k_2B$$

Die Lösung dieser homogenen Differentialgleichung zweiter Ordnung führt mit der Anfangsbedingung A = 1 und B = E = C = 0 zu

$$B = \frac{k_1}{k_1 + k_3 - k_2}\left[e^{-k_2t} - e^{-(k_1+k_3)t}\right]$$

und

$$A = e^{-(k_1+k_3)t}.$$

(Mitteilungen aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/M.*)

(Eingelaufen am 29. Oktober 1951)

Über den Einfluß von Substituenten auf die chemische Reaktivität II.

Über die Ursachen der „sterischen Hinderung" bei tertiären Aminen

Von *Leopold Horner* und *Karl Scherf*

In Fortsetzung unserer Versuche über die Umsetzung von tertiären Aminen mit Dibenzoylperoxyd (PO) haben wir die relative Stellung der Substituenten zur funktionellen Gruppe weiter variiert. Wir haben in diesem Zusammenhang Ergebnisse erhalten, welche uns einen aufschlußreichen Einblick in das Wesen der „sterischen Hinderung" gestatten. Es zeigt sich nämlich, daß die relative Stellung sowie die Natur der Substituenten einen merklichen Einfluß auf die Umsetzung von PO mit der funktionellen Gruppe haben. Die Versuchsbedingungen (je 0,01 Mol der Reaktionspartner in 50 ccm Chloroform bei 20° unter Kohlendioxyd) sowie das Analysenverfahren wurden beibehalten (Standardbedingungen).

1. Tetramethyl-o-phenylendiamin (I), o-Amino-dimethylanilin (II), Tetramethyl-m-phenylendiamin (III)[1], m-Amino-dimethylanilin (IV)

Die Verbindungen I und II stehen in ihrem reaktiven Verhalten den p-Derivaten in keiner Weise nach. Bei I wurden nach 5 Min. nur noch 4,8% unzersetztes PO gefunden. Bei II war eine Titration infolge der tiefen Farbe der Reaktionslösung nicht möglich; doch dürfte der Umsatz in der gleichen Größenordnung wie bei I liegen, da auf Zusatz von Stärkelösung in der wäßrigen Phase keine Farbvertiefung mehr eintrat. In beiden Fällen gilt: $\tau < 5$ Min. Eine Verzögerung der Reaktion durch die Wechselwirkung der o-ständigen Gruppen, die Modellbetrachtungen erwarten lassen, wird demnach unter diesen Versuchsbedingungen kinetisch nicht sichtbar. Bemerkenswert sind die nach PO-Zugabe sofort auftretenden tiefen Färbungen (I: tiefrot, II: tiefviolett, nach 2 Std. blau). Für die Färbungen dürfte wohl Merichinonbildung verantwortlich sein.

Die m-Derivate III und IV setzen sich ebenfalls augenblicklich mit PO um. Bei III ist bereits nach 5 Min. kein PO mehr nachweisbar. Die Reaktionslösung ist schwarzbraun gefärbt, auch bei IV liegt die Menge des unzersetzten PO bereits nach 5 Min. unter 5% (Reaktionslösung schwarzbraun). Ursache der Reaktionsbeschleuni-

*) Herrn Prof. Dr. G. Ehrhart und Herrn Dr. E. Fischer von den Farbwerken Höchst haben wir für die Unterstützung dieser Arbeiten zu danken.

[1]) v. Auwers, B. 71, 610 (1938); Pinnow, Wagner, B. 30, 3111 (1897).

gung bei III und IV ist wohl die Abspaltung eines Protons aus der o- bzw. p-Stellung zur funktionellen Gruppe aus dem Aminium-Kation und der Übergang in ein C-Radikal, das wohl sofort mit dem Benzoxyl-Radikal, evtl. auch mit intaktem PO weiter reagieren kann.

2. o-Dimethylamino-phenol (V)[2], m-Dimethylamino-phenol (VI), N-Dimethyl-o-anisidin (VII)

Während VI wie die entsprechenden m-Phenylen-derivate III und IV praktisch momentan mit PO reagiert, nimmt die PO-Zersetzung in Gegenwart von V und besonders von VII einen verlangsamten Verlauf. Die Tab. 1 gibt hierüber Aufschluß.

Tab. 1

t min	% unzers. PO	
	V	VII
5	23,0	
10	6,0	92,5
25	1,0	73,6
40		62,7
60		51,0
80		42,6
120		30,4
τ	< 5 min	62 min
Lösungsfarbe	rotviolett, später braun	braun

Aus Beobachtungen von Hertel[3]) und auch aus eigenen Messungen geht hervor, daß die gegenseitige Beeinflussung o-ständiger Substituenten durch innere Feldwirkungen etwa der p-ständiger entspricht. Da N-Dimethyl-p-anisidin eine beschleunigte Peroxydzersetzung verursacht ($\tau < 5'$), muß beim o-Derivat ein sterischer Effekt vorliegen. Die Methoxyl-gruppe wirkt also auf die Dimethylamino-Gruppe so stark abschirmend, daß nicht einmal die Zersetzungsgeschwindigkeit des freien Dimethylanilins ($\tau = 13'$) erreicht wird.

Wenn es erlaubt ist, die Ergebnisse, welche beim Studium atropisomerer Biphenyl-Derivate aufgefunden wurden, auf o-substituierte Dimethylaniline zu übertragen, so sollte folgende Reihenfolge für die sterische Abschirmung der Dimethylamino-Gruppe verantwortlich sein: $Br > CH_3 > Cl > NO_2 > CO_2H > OCH_3 > F$. Es wäre demnach zu erwarten, daß alle Dimethylanilin-Derivate mit den links von OCH_3 stehenden Substituenten einen verlangsamten Zerfall des PO auslösen sollten. Dieses ist auch in der Tat der Fall,

[2]) Pinnow, B. **32**, 1405 (1899).
[3]) Hertel und Lührmann, Ztschr. Elektrochem. **45**, 405 (1939).

wenn auch, wie anschließend gezeigt wird, andere Ursachen als ausschließlich räumliche Abschirmung von maßgebender Bedeutung sind. Ein direkter Vergleich erscheint nur zwischen dem o-Toluidin- ($\tau = 5$h) und o-Anisidin-derivat ($\tau = 62'$) erlaubt.

3. o-Nitro-dimethylanilin (VIII)[4]), m-Nitro-dimethylanilin (IX)[5])

VIII zeigt wie das p-Derivat selbst nach 14 Tagen noch keine Reaktion mit PO. Für die m-Verbindung IX findet man die in Tab. 2 niedergelegten Werte.

Tab. 2

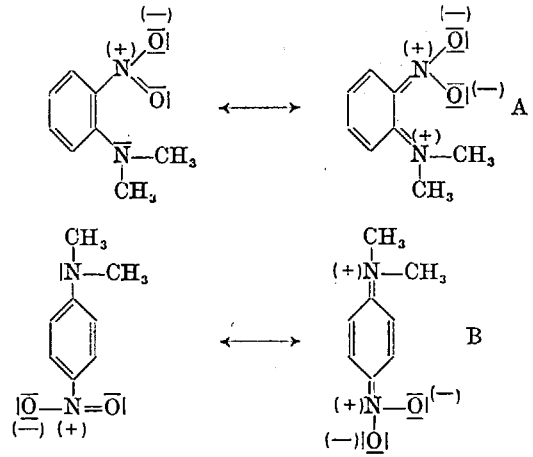
t	10 min	60 min	120 min	1 d	7 d	14 d
% unzers. PO	97,1	96,8	98,1	92,3	64,5	45,2
			$\tau = 12$ d			

Der Vergleich der 3 Nitro-dimethylaniline läßt einen Rückschluß auf die Wirksamkeit von 3 verschiedenen Effekten zu:

a) eines polaren Feldeffektes, der eine Funktion des Abstandes von Nitro- und Dimethylamino-Gruppe ist und z. B. allein bestimmend für das Verhalten des m-Derivates sein dürfte;

b) eines Resonanzeffektes, der auf den „Schienen" einer 1,2- (o-Derivat) bzw. 1,4-(p-Derivat)-Konjugation durch Elektronenverschiebung zu den polaren Strukturen A bzw. B führt;

c) eines Abschirmeffektes, der allerdings gerade beim o-Nitro-Produkt neben den beiden anderen Wirkungen bedeutungslos ist.



[4]) Weissenberger, M. **33**, 826 (1912).
[5]) Ullmann, A. **327**, 112 (1903).

Die Existenz eines Resonanzeffektes ist zwingend, da sonst die völlige Resistenz von PO gegen das 1,4-Produkt nur schwer zu deuten wäre. Auch eine direkte sterische Beeinflussung, die beim o-Derivat in einer gegenseitigen Verdrängung von Substituent und funktioneller Gruppe aus der Ringebene bestehen könnte, ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Hertel auszuschließen[3]). Ein derartiger Effekt ginge auch auf Kosten der Resonanz und könnte wieder zu einer nachweisbaren Wechselwirkung zwischen VIII und PO führen, die jedoch nicht zu beobachten ist. Auch das sonstige chemische Verhalten von VIII steht mit einer wesentlichen Beteiligung der Grenzstruktur gut in Einklang[4]). So spricht dafür z. B. das Unvermögen von VIII zu kuppeln und mit salpetriger Säure einen Nitrosokörper zu bilden.

4. o-Chlor-(X)[6]), o-Brom-(XI)[7]), o-Jod-(XII)[8])-dimethylanilin, m-Chlor-(XIII), m-Brom-(XIV), m-Jod-(XV)-dimethylanilin

Die im vorigen Absatz gezogenen Schlußfolgerungen werden durch das Verhalten der o-, m- und p-Halogenderivate des Dimethylanilins aufs beste bestätigt. Die Resultate der Umsetzung von o- und m-Halogenderivaten mit PO sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Tab. 3

t	% unzers. PO					
	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
10 min	97,3	95.5	97,5	95,8	90,1	92,5
25 min				88,8	81,3	
40 min				82,5	75,5	
60 min	97,0	90,5	97,5	76,6	68,3	69,8
80 min					63,6	
120 min	96,2	87,5		62,7	55,4	54,4
4 h				46,9	33,7	32,3
1 d	89,6	69,4	92,7			
7 d	65,7	41,3	60,2			
14 d	44,0	26,6	35,4			
τ	12 d	5 d	9 d	212 min	140 min	138 min
Lösungsfarbe	braun	violett, nach 7 d braun	braun	braun	braun	braun

Bei XIII läßt sich durch Zugabe des PO unter Standardbedingungen die hellviolette Stufe des Aminiumbenzoats besonders

[6]) van Duin, Rec. trav. chim. **51**, 879 (1932).
[7]) Gilman, Banner, Am. Soc. **62**, 344 (1940).
[8]) Baeyer, B. **38**, 2761 (1905).

deutlich sichtbar machen. Erst nach einiger Zeit schlägt die Farbe nach Braun um.

Wenn man die in der 1. Mitteilung niedergelegten Werte für die p-Halogenderivate in die Betrachtung einschließt, so ergibt sich eine zunehmende Beeinflussung der Dimethylamino-Gruppe in der Reihenfolge: $p < m < o$, d. h., in der Reihenfolge abnehmender Entfernung des Substituenten von der funktionellen Gruppe (Tab. 4).

Tab. 4
Halbierungszeiten τ
in Abhängigkeit von Art und Stellung des Halogens

	o	m	p
Cl	12 d	212′	29′
Br	5 d	140′	17′
J	9 d	138′	41′

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß der Feldeffekt in erster Linie die Geschwindigkeit des PO-Zerfalls bestimmt (Horizontalbeziehung der Tab. 4), da Resonanzwechselwirkungen zwischen Halogen und funktioneller Gruppe nicht wesentlich ins Gewicht fallen werden. Schwieriger ist ein Zusammenhang in der Vertikalen der Tab. 4 zu erkennen, da hierbei im wesentlichen 2 sich überlagernde Effekte wirksam sind*).

Gegen eine wesentliche Beteiligung einer räumlichen Wechselwirkung zwischen Substituent und funktioneller Gruppe spricht vor allem der kinetische Unterschied zwischen XI und XII, da Jod mit der größeren Raumbeanspruchung die Dimethylamino-Gruppe sicher mehr aus der Resonanzebene herauszwingt als das kleinere Brom. Resonanzschwächung der Dimethylamino-Gruppe bedeutet aber Zunahme der Basizität, d. h., Beschleunigung des PO-Zerfalls. Dem widerspricht aber das Verhalten von XI und XII. Daraus geht hervor, daß Feldeffekt, Resonanzschwächung und Abschirmung in Abhängigkeit von der Individualität des Halogens jeweils ein anderes kinetisches Bruttoergebnis liefern.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Adams und Mitarbeiter [9]), welche in sehr systematischer Weise dem Zusammen-

*) Nachstehende Tabelle aus W. A. Waters, The Chemistry of Free Radicals, zeigt, daß Dipolmoment und Polarisationsvermögen der C-Halogenbindung invers verlaufen:

Bindung	Bindungsabstand	Dipolmoment	Polarisationsvermögen
C—Cl	1,76 Å	1,5 D	$2{,}6 \cdot 10^{-24}$ cm³
C—Br	1,88 Å	1,4 D	$3{,}7 \cdot 10^{-24}$ cm³
C—J	2,05 Å	1,2 D	$5{,}7 \cdot 10^{-24}$ cm³

[9]) XIII. Mitt. Am. Soc. **72**, 4606 (1950).

hang zwischen Rotationsbehinderung und Individualität o-ständiger Substituenten nachgespürt haben. Sie kommen in ihren letzten Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß ebenso wichtig wie die Raumerfüllung der polare Charakter der Substituenten ist. Sie stellen nämlich fest, daß in Abhängigkeit von der Polarität der Substituenten die Neigung zum „Durchschwingen" der tertiären Aminogruppe — gemessen an der Racemisierungstendenz — zunimmt. Die Autoren vermuten, daß durch wachsenden "double bond character" der C-N-Bindung sowohl die Basizität der funktionellen Gruppe verringert als auch das Bestreben zur Ausrichtung der Gesamtmolekel in eine gemeinsame Ebene ausgeprägter wird. Auch in den Ergebnissen von Adams kommt die Überlegenheit des kleineren, aber polareren Chlors gegenüber dem größeren, aber weniger polaren Brom deutlich zum Ausdruck.

5. N-Dimethyl-o-toluidin (XVI)[10], N-Dimethyl-m-toluidin (XVII)[11]

Die Ergebnisse sind in Tab. 5 niedergelegt. Zum Vergleich sind die Werte für das Dimethyl-p-toluidin nochmals aufgeführt.

Tab. 5

t	% unzers. PO		
	XVI	XVII	Dimethyl-p-toluidin
10 min	93,0	57,2	34,6
25 min	88,9	43,5	27,2
40 min		38,2	22,0
60 min	80,6	32,4	20,7
80 min		30,1	15,5
120 min	68,0	25,9	10,4
4 h	55,6		
6 h	47,9		
28 h	27,8		
τ	5 h	15 min	5 min
Lösungsfarbe	braun	rotbraun	dunkelrot
p_K	5,42	4,86	5,29

Da die Methylgruppe in der von uns angegebenen Reihe bei den elektronenliefernden Substituenten steht, sollte ihr Einbau in die o-Stellung zur Dimethylamino-Gruppe eine Aktivierung (wie beim p-Derivat) bewirken. Den beobachteten Abfall der Zersetzungsgeschwindigkeit beim o-Derivat führen wir auf eine räumliche Abschirmung der Aktivstelle am tertiären Amin durch die o-ständige CH_3-Gruppe zurück trotz einer realen Aktivierung des einsamen

[10]) Reinhardt, Staedel, B. **16**, 29 (1883).
[11]) van Romburgh, Rec. trav. chim. **3**, 414 (1884).

Elektronenpaares infolge der bathochromen Eigenschaften der Methylgruppe. Daß diese Aktivierung objektiv vorhanden ist, aber aus Gründen der Abschirmung nicht wirksam werden kann*), spiegelt sich z. B. in der Basizität wider, die im o-Derivat ihr Maximum hat. Bei Abwesenheit eines sterischen Effektes aber verlaufen Basizität und Reaktionsgeschwindigkeit parallel, wie ein Vergleich der pK-Werte[12]) mit den Halbierungszeiten τ beim m- und p-Isomeren zeigt.

6. 2,4-Dinitro-dimethylanilin (XVIII)[13]), 2,4,6-Trinitro-dimethylanilin (XIX)[14])

Beide Verbindungen reagieren mit PO nicht, was nach dem Verhalten des p-Nitro-dimethylanilins zu erwarten war. Durch den negativen Ausgang der Umsetzung insbesondere mit XIX war bewiesen, daß trotz einer eventuellen Entkopplung der Dimethylamino-Gruppe durch Herausdrehen aus der Resonanzebene die einsamen Elektronen an der funktionellen Gruppe noch so weitgehend durch polare Effekte blockiert sind, daß eine Reaktion ausbleibt.

7. 2,4-Dichlor-dimethylanilin (XX), 3,4,5-Trichlor-dimethylanilin (XXI), 2,4,6-Trichlor-dimethylanilin (XXII), 2,4,6-Tribrom-dimethylanilin (XXIII)[15])

Tab. 6 zeigt die Ergebnisse.

Tab 6.

t	% unzers. PO			
	XX	XXI	XXII	XXIII
10 min	98,5	97,3	98,4	95,9
60 min	98,5	96,3	98,2	
120 min		93,6		96,7
25 h		65,3		
3 d	87,9	42,0	95,1	
7 d		25,5		
17 d	35,2			
τ	13 d	2 d		
Lösungsfarbe	braun	braun	farblos	farblos

Bei XX dominieren wieder die polaren und sterischen Einflüsse des o-ständigen Halogens, die sich bei den Modellen XXII und

*) Die Untersuchungen von Adams haben den Beweis erbracht, daß eine einzige Methylgruppe zur bleibenden Verdrängung eines mit umfangreichen Substituenten bestückten Stickstoffs nicht ausreicht. Daraus läßt sich für das o-Methylderivat ableiten, daß wohl die Rotation gehemmt, aber nicht blockiert ist.

[12]) Davies und Addis, Chem. Soc. **1937**, 1622.

[13]) Ayling, Gorvin, Hinkel, Chem. Soc. **1942**, 756.

[14]) van Romburgh, Rec. trav. chim. **2**, 107 (1883).

[15]) Clarke, Gillespie, Weisshaus, Am. Soc. **55**, 4576 (1933).

XXIII so wirksam durchsetzen, daß jegliche PO-Zersetzung unterbleibt. Der Umfang der polaren Wechselwirkung zwischen Halogen und funktioneller Gruppe läßt sich — unbeeinflußt von sterischen Effekten — in XXI einwandfrei erkennen*).

8. N-Dimethyl-vic-m-xylidin (XXIV), Dimethylmesidin (XXV)[16], p-Amino-N-dimethyl-duridin (XXVI)

Die Ergebnisse sind in Tab. 7 zusammengefaßt.

Tab. 7

t	% unzers. PO		
	XXIV	XXV	XXVI
10 min	98,5	96,5	
25 min		93,3	73,7
40 min			68,7
60 min	91,6	88,0	56,2
80 min			59,6 (?)
120 min	82,5	83,0	47,2
1 d	54,3	76,0	15,1
3 d	46,5		
7 d	37,0	71,9	
14 d	26,5	66,0	
τ	2 d		83 min
Lösungsfarbe	braun	braungelb	

Bei XXVI war die Erkennung des Endpunktes erschwert. Die Lösung färbt sich nach PO-Zugabe innerhalb von 2 Min. stark dunkelrot, ist nach 10 Min. rotbraun mit etwas Grünstich, der nach 20 Min. noch satter geworden ist. Nach 1 Std. hat sich die Lösung nach tiefschwarzbraun verändert und wird schließlich über blauschwarz beständig violett. In dieser Hinsicht sowie in der Zersetzungsbeschleunigung besteht also ein deutlicher Unterschied zu den Wursterschen Salzen.

Der Zersetzungsverlauf des PO zeigt erwartungsgemäß, daß die sterische Abschirmung in XXIV noch vollständiger als beim N-Dimethyl-o-toluidin ist. Der Einbau einer weiteren Methylgruppe in die p-Stellung von XXIV zum Dimethylmesidin XXV zeigt wenigstens in den ersten 2 Std. einen fast identischen Zersetzungsverlauf wie XXIV.

Wirksamer erweist sich die Aminogruppe in p-Stellung. Die 4 zu den beiden Aminogruppen o-ständigen CH_3-Gruppen bewirken

*) Wir halten es für möglich, daß der Antagonismus zwischen Laktoflavin und dessen entsprechendem 6,7-Dichlorderivat auf ein ähnliches Phänomen zurückgeht. Der Beweis für diese Anschauung kann aber mit unserer Peroxyd-Methode nicht erbracht werden, da weder Lumilaktoflavin noch das analoge Chlorderivat mit PO reagiert.

[16]) Emerson, Neumann, Mounders, Am. Soc. **63**, 972 (1941).

eine im Vergleich zum p-Amino-dimethylanilin mächtige Hemmung der PO-Zersetzung — obgleich, worauf schon hingewiesen wurde, die Methylgruppen einen Anstieg der Basizität erzeugen. Wichtig ist hierbei die Frage nach der Ursache der Basizitäts-Steigerung. Es können hierfür folgende Effekte verantwortlich gemacht werden:

a) eine polare Wechselwirkung mit den schwach als Elektronendonatoren wirksamen Methylgruppen unter Erhaltung der Resonanz zwischen Kern- und Aminstickstoff;

b) eine Entkopplung der Dimethylamino-Gruppe unter dem Einfluß nachbarständiger Atome oder Atomgruppen.

Gerade die Verbindung XXVI scheint eine Entscheidung zwischen a), bzw. b) zu erlauben, und zwar zugunsten von b). Es zeigt sich nämlich, daß XXVI die Fähigkeit verloren hat, in ein Merichinon überzugehen, eine Tendenz, welche an und für sich durch die Methylgruppen auf Grund ihrer Donatorqualitäten noch begünstigt sein sollte. Aber eine wesentliche Voraussetzung zur Merichinonbildung ist offensichtlich nicht erfüllt, nämlich — die Einstellung sämtlicher beteiligter Strukturelemente in eine gemeinsame Resonanzebene. Auch an Stuart-Modellen läßt sich leicht zeigen, daß die Dimethylamino-Gruppe in XXVI ihre freie Drehbarkeit eingebüßt hat. Dies bedeutet aber: Störung der Resonanzbeziehung zwischen Kern und einsamem Elektronenpaar am Stickstoff und somit Zunahme der Basizität. Diese wirkt sich aber bei unserer kinetischen Methode im Sinne einer Reaktionsbeschleunigung aus.

Aus unseren Messungen geht überzeugend hervor, daß sich bei den einzelnen Modellen die erörterten 3 Effekte in einer unserer Methode in quantitativer Hinsicht nicht zugänglichen Weise überlagern. Es ist aber ersichtlich, daß im Gegensatz zur klassischen Begründung der „sterischen Hinderung" die Vorstellung der räumlichen Abschirmung sehr wesentlich zugunsten der Wirkung von Polarisations- und Resonanzvorgängen zurückzutreten hat.

Präparatives

m-Chlordimethylanilin[17]) (XIII). Es empfiehlt sich, das alkalisch gemachte Reaktionsgemisch mit Wasserdampf zu behandeln, mit welchem die Base leicht flüchtig ist; man erhält sie so in besonders reiner Form. Diese ältere Vorschrift ist einer neueren von Hodgson und Wignall (Chem. Soc. **1927**, 1144) unbedingt vorzuziehen.

m-Bromdimethylanilin (XIV). Das als Ausgangsprodukt verwandte m-Bromnitrobenzol wurde in Essigester katalytisch mit Raney-Nickel zu m-Bromanilin reduziert. Die Methylierung erfolgte nach Vorländer und Siebert, (B. **52**, 288 (1919)).

[17]) vom Baur und Staedel, B. **16**, 32 (1883).

m-Joddimethylanilin[18]). Auch hier erfolgte die Reduktion des m-Jodnitrobenzols auf katalytischem Wege.

2,4-Dichlordimethylanilin (XX). Die nach älteren Vorschriften (Krell, B. **5**, 878) erfolgende Darstellung durch Chlorieren von Dimethylanilin liefert kein einheitliches Produkt (vgl. C. **28 I**, 2310).

In reiner Form und guter Ausbeute wurde die Verbindung durch Methylierung von 2,4-Dichloranilin mit Dimethylsulfat gewonnen: 32 g 2,4-Dichloranilin (1 Mol) werden bei 140—150° in 50 g Dimethylsulfat (2 Mol) eingetragen. Nach Beendigung der Reaktion wird mit NaOH alkalisch gemacht und die Base mit Wasserdampf abgeblasen. Das schwere Öl wird abgetrennt, mit KOH getrocknet und destilliert; Sdp. 239°.

3,4,5-Trichlordimethylanilin (XXI). Diese bisher nicht beschriebene Verbindung wurde durch Methylieren von 3,4,5-Trichloranilin mit Dimethylsulfat dargestellt: 24 g 3,4,5-Trichloranilin werden bei 140° in 32 g Dimethylsulfat eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird etwa 4 Stunden auf dieser Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wird alkalisch gemacht und die ausgeschiedene rote Masse abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Filtrierpapier getrocknet. Das Produkt wird destilliert, Sdp. 296° unter geringer Zersetzung. Das bereits fast farblose, erstarrende Destillat liefert nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther lange, farblose Nadeln vom Schmp. 112°.

$C_8H_8NCl_3$	Ber. C 42,8	H 3,59
	Gef. » 42,6	» 3,58

2,4,6-Trichlordimethylanilin[19]) *(XXII).* Die Darstellung erfolgt am besten durch Methylierung von 1 Mol N-Methyl-2,4,6-trichloranilin (Hentschel, B. **30**, 2647) mit 1 Mol Dimethylsulfat. Man hält das Reaktionsgemisch 5 Stunden bei 140°. Anschließend wird alkalisch gemacht und die Base mit Wasserdampf abgeblasen. Sdp. 247°. Ausbeute 90%.

N-Dimethyl-vic.-m-xylidin[20]) *(XXIV)* (bearb. von W. Kracht). Das bei der Methylierung des vic. m-Xylidins erhaltene Basengemisch wurde mittels Essigsäureanhydrid getrennt.

p-Amino-N-dimethylduridin (XXVI) (bearb. von E. Spietschka). Die Verbindung wurde durch katalytische Hydrierung von Nitro-dimethylamino-durol hergestellt (B. **42**, 4160; A. **216**, 203; Chem. Soc. **1937**, 10; **1939**, 981).

6,5 g Nitro-dimethylamino-durol werden in 50 ccm Essigester mit Raney-Nickel hydriert. Nach beendeter Reduktion wird der Essigester abdestilliert, der ölige Rückstand in Äther aufgenommen, mit verd. Salzsäure ausgezogen und dieser Säureauszug mit Ammoniak versetzt. Hierbei scheidet sich ein gelbliches Öl ab, das der Vakuumdestillation unterworfen wird. Bei 165—170°/20 destilliert die Base über. Beim Abkühlen kristallisiert sie in langen weißen Nadeln. Schmp. 30—35°. Ausbeute 5,5 g.

[18]) Baeyer, B. **38**, 2761 (1905). Sdp. 17 mm 153°.

[19]) Fries, A. **346**, 147 (1906).

[20]) Windaus und Fischer, B. **33**, 351 (1900); Bamberger und Rudolf, B. **39**, 4291 (1906).

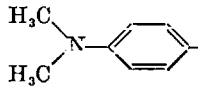
Über den Einfluß der Substituenten auf die chemische Reaktivität III.

Versuche zum „elektroduktilen" Charakter ungesättigter Systeme

Von *Leopold Horner* und *Karl Scherf*

Eine Frage von besonderem Gewicht ist das Verhalten solcher Dimethyl-anilin-Derivate, welche in p-Stellung ein Doppelbindungssystem enthalten. Es war zu erwarten, daß man mit der „Peroxydmethode"[1]) bekannte Tatsachen erneut stützen, Hypothesen auf ihren Wahrheitsgehalt prüfen und vielleicht zu neuen Einblicken in das Wesen einer ungesättigten Bindung gelangen konnte. Bereits in der ersten Abhandlung[1]) haben wir in dem Bemühen, auf der Grundlage unserer Methode eine „Reaktivitätsreihe" aufzustellen, Modelle untersucht, deren Substituenten durch die Anwesenheit einsamer Elektronenpaare ausgezeichnet waren [$-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-OH$, $-SCH_3$]. Verbindungen mit derartigen Elektronendubletts sind aber „ungesättigt"; stellen diese doch einen bevorzugten Angriff chemischer Agenzien dar.

Es sind aber auch schon Modelle mit solchen Substituenten untersucht worden, deren verknüpfendes Atom Partner einer echten π-Bindung ist:



X = $\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{}}\!\!-\!\overset{H}{C}\!=\!NOH$, $-\overset{H}{C}\!=\!O$, $-\overset{R}{\underset{|}{C}}\!=\!O$, $-C\!\equiv\!N$, $-N\!=\!O$, NO_2

Es handelt sich hierbei jedoch durchweg um solche π-Elektronensysteme, deren Polarität eindeutig vorgegeben ist, da das mit dem Kern verknüpfende Atom in der polaren Form immer zum Träger einer Elektronenlücke wird. In diesem Zusammenhang war es natürlich interessant, das Verhalten solcher π-Systeme zu studieren, welche noch über die Freiheit der Zuordnung verfügen, z. B. solche Modelle, in welchen X die olefinische Doppelbindung, Azo- bzw. Azomethinbrücke usw. darstellt. Von hier aus war vielleicht auch ein Beitrag zum Problem der „chemischen Leitung durch Doppelbindungssysteme" zu erwarten.

Wir haben deshalb folgende Verbindungen mit ungesättigten Substituenten X in p-Stellung zur Dimethylamino-Gruppe dargestellt und nach unserer Methode untersucht (Tab. 1):

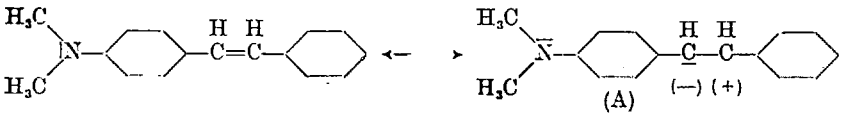
X = $-CH\!=\!CH-C_6H_5$ (I)
$-N\!=\!N-C_6H_5$ (II)
$-CH\!=\!N-C_6H_5$ (III)[2])
$-N\!=\!CH-C_6H_5$ (IV)[3])

[1]) Horner und Scherf, A. **573**, 35 (1951).
[2]) Sachs, Lewin, B. **35**, 3573 (1902).
[3]) Calm, B. **17**, 2940 (1884).

Tab. 1

t min	% unzers. PO			
	I	II	III	IV
10	7,0	41,4	4,5	3,0
25	2,1	28,3	2,8	1.2
40		23,8		
60		17,9		
80		15,5		
120		11,3		
τ	$\ll$ 5 min	5 min	$\ll$ 5 min	$\ll$ 5 min
Lösungsfarbe	gelbbraun	rotbraun	rotbraun	dunkelbraun

Es zeigt sich, daß alle jene Modelle, an deren Doppelbindungssystem Kohlenstoff beteiligt ist, abnorm schnell reagieren. Dies bedeutet aber nichts anderes, als daß die Elektronen in diesen Systemen ähnlich reaktiv und beweglich sind wie in den N-Alkylderivaten des p-Phenylendiamins, die bekanntermaßen außerordentlich leicht ihre Elektronen abgeben und über die tiefgefärbten Merichinone in die entsprechenden Chinonimine umgewandelt werden können. Man kann daraus ableiten, daß Doppelbindungssysteme „elektroduktile"*) Eigenschaften besitzen und sehr wirksame Elektronenspender darstellen, die wohl bevorzugt auch aus der polarisierten Grenzform A heraus reagieren können.



Die außerordentliche Reaktionsfähigkeit von I steht im Gegensatz zu den Befunden von Hertel und Lührmann, welche die Styrylgruppe in der Reaktivitätsreihe der Substituenten zwischen Wasserstoff und Halogen einordnen, also eine in I gegenüber Dimethylanilin verminderte Reaktionsfähigkeit der Dimethylamino-Gruppe feststellen. An diesem Beispiel wird der grundlegende Unterschied der Peroxydmethode gegenüber den Methoden Hertels (Reaktion mit Trinitroanisol, Methyljodid usw.) offenkundig. Während bei Hertel lediglich Bindungen am Stickstoff geknüpft bzw. gelöst werden, wird bei der Peroxydmethode ein Elektron vom Stickstoff weggenommen; die so entstandene Elektronenlücke wird nun den Bindungsverhältnissen im Molekül entsprechend mehr oder weniger aufgefüllt. Während also Hertels Methoden ein Maß für die „aktuelle" Elektronendichte am Stickstoff sind, gibt unsere

*) Dieser Begriff ist von W. Schmitt und R. Purrmann bereits früher für ein ähnliches Phänomen verwendet worden. Z. f. Naturf. **3b**, 411 (1948).

Methode auch ein Maß für die „potentielle" Elektronendichte im Molekül†).

Im Vergleich zum Stilbenderivat I und den Azomethinen (III) und (IV) hält die Azogruppierung ihre π-Elektronen fester gebunden, zeigt demnach eine geringere Neigung zur Ausbildung einer A analogen polaren Struktur. Die Tab. 1 zeigt weiter, daß in den Azomethinen (III) und (IV) Benzal- und Iminfunktion ohne Schwächung der Donatoreigenschaften vertauscht werden können.

An Hand einiger Vertreter wurde zunächst orientierend der Einfluß polarer Substituenten in der p-Stellung auf die PO-Zersetzung untersucht. Folgende Modelle wurden dargestellt und kinetisch vermessen:

Tab. 2

t	% unzers. PO						
	V	VI*)	VII*)	IX*)	X	XI	XII
10 min	85,6	98,0	85,0	42,2	80,6	98,6	84,0
25 min					61,8		66,9
30 min	71,4						
40 min				45,6	50,0		54,6
60 min	53,8	94,6	72,0		37,6	98,0	44,7
80 min	45,6		77,1		31,0		36,5
120 min	31,6	92,6		52,2	20,3		27,2
1 d		82,0	79,5	40,0		76,2	
7 d		44,0				42,3	
14 d		16,0				28,0	
τ	68 min	6 d	> 1 d		40 min	5 d	48 min
Lösungsfarbe	dunkelrot	rotbraun	gelb	rotbraun	rot	rotgelb	rot

Am Beispiel von V soll die Veränderung der Reaktivität der Dimethylamino-Gruppe durch den Einbau einer negativierenden, d. h. elektronenanziehenden Gruppe jenseits des Doppelbindungssystems erläutert und dann in sinngemäß abgewandelter Form auf die Modelle VI, VII, X, XI, XII und XIII übertragen werden.

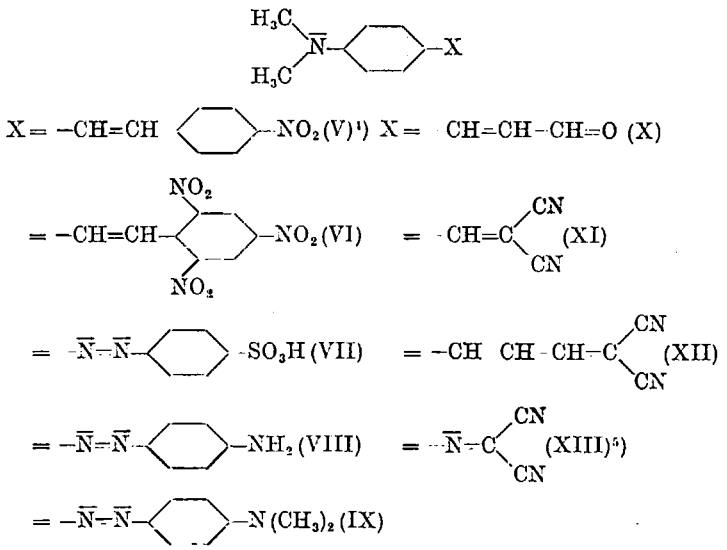
Die kinetische Analyse von V ergibt im Vergleich zum nicht substituierten Derivat (I) eine deutliche Verlangsamung. Daraus

†) Dieser Unterschied dürfte wohl auch dafür verantwortlich sein, daß Ergebnisse der Spektrometrie nicht ohne weiteres mit unseren Befunden verglichen werden können. Vgl. E. Hertel und H. Lührmann, Z. phys. Chem. B. 44, 261 (1939).

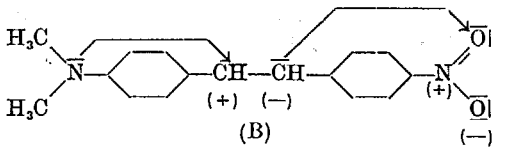
*) Da die Substanz nicht vollständig gelöst war, können die angegebenen Werte keine Genauigkeit beanspruchen.

Bei VIII war infolge der tiefen Färbung ein Endpunkt der Titration nicht zu erkennen. Eine nach 60 min durchgeführte Benzoesäurebestimmung ergab 21,0% unzers. PO.

Auch bei XIII war keine Endpunkterkennung möglich; durch Benzoesäurebestimmung wurden jedoch nach 60 min noch 95,5% unzers. PO gefunden.



geht überzeugend hervor, daß eine Beeinflussung der funktionellen Gruppe durch die elektronenanziehende Nitrogruppe über das Doppelbindungssystem möglich ist. Damit kann aber durch Anwendung einer einfachen chemischen Methode als bewiesen gelten, daß das alte Bild der „Leitung chemischer Einflüsse" durch ein Doppelbindungssystem zu Recht besteht. In der modernen Elektronensprache bedeutet dies aber nichts anderes, als daß die Nitrogruppe die „Elektroduktilität" des π-Elektronensystems einschränkt etwa durch Übergang in die Grenzformel (B), in welcher die Pfeile den von der Nitrogruppe ausgehenden „Zug" andeuten sollen.



Um zu erfahren, ob ein äußeres Feld einen wesentlichen Anteil an der Reaktivitätsminderung hat, haben wir I in Gegenwart äquimolarer Mengen an Nitromethan, bzw. Malodinitril mit PO umgesetzt. Der Peroxydzerfall war nur ganz unwesentlich verlangsamt. Daraus geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß für den Beschleunigungsabfall von V ausschließlich die innere Feldwirkung

[4]) Pfeiffer, B. **48**, 1796 (1915).
[5]) Sachs, B. **33** 963 (1900).

verantwortlich gemacht werden muß. Eine ausführliche Abhandlung über den Einfluß von Zusatzkomponenten mit negativierendem Rest auf die Reaktionsgeschwindigkeit wird demnächst erscheinen.

Daß im Molekül des 4-Nitro-4'-dimethylamino-stilbens (V) bereits eine starke Polarisierung vorliegt, ergibt sich aus der Größe des Dipolmoments (7,05 D für V; 2,45 D für I). Die zusätzliche Polarisierung des Doppelbindungssystems konnte Hertel[6]) auch durch Vergleich des experimentell gefundenen Dipolmomentes mit dem durch vektorielle Addition der Gruppenmomente berechneten Moment wahrscheinlich machen; es ergibt sich nämlich ein Inkrement: $\Delta\mu = \mu_{exp} - \mu_{add} = 2{,}5$ D.

Beim trinitrierten Stilbenderivat (VI) führt die Ladungsverschiebung bereits zu einer weitgehenden Inaktivierung gegen PO. Auch die Sulfonsäure-Gruppierung blockiert im Helianthin (VII) recht wirksam die funktionelle Gruppe.

Ein Vergleich des p-Dimethylamino-Zimtaldehyds (X) mit dem p-Dimethylamino-benzaldehyd ($\tau > 1$ d) zeigt durch die Einschaltung einer Doppelbindung zwischen Aldehydgruppe und Kern eine wesentliche Aktivitätssteigerung, welche wahrscheinlich durch die erhöhte „Elektroduktilität" der als Ganzes wirksamen Elektronenwolke des konjugierten Systems der Seitenkette zustande kommt. Es ist weiterhin bemerkenswert, daß trotz verschiedenen kinetischen Verhaltens die elektrische Ladungsverschiebung bei beiden Verbindungen in der gleichen Größenordnung liegt (p-Dimethylamino-benzaldehyd 5,6 D; X 5,4 D)[7]).

Recht aufschlußreich ist der Vergleich von p-Dimethylamino-benzal-malondinitril (XI) mit p-Dimethylamino-cinnamal-malondinitril (XII). Durch eine Doppelbindung hindurch entfalten sich noch die Akzeptorqualitäten der beiden Cyangruppen in voller Stärke, während durch Einbau einer zweiten Doppelbindung die Wechselwirkung der beiden negativen Gruppen mit der Dimethylamino-Gruppe kaum noch spürbar wird. Diese „Pufferwirkung" einer zweiten konjugierten Doppelbindung, die uns bereits beim p-Dimethylamino-zimtaldehyd begegnet ist, ist vielleicht so zu deuten, daß aus Energiegründen eine Doppelbindung in der Seitenkette noch eine Resonanzstabilisierung mit dem Kern bzw. der p-ständigen tertiären Aminogruppe sucht, während ein konjugiertes System in der Seitenkette dieses Ausgleichs kaum mehr bedarf. Wie bei den beiden Aldehyden bleibt trotz „kinetischer Verschiedenheit" der beiden Malon-dinitril-Derivate das Dipolmoment praktisch unverändert, wie Hertel[8]) zeigen konnte [XI 8,4 D; XII 9,35 D]. Der anomale Charakter der Doppelbindung

[6]) Hertel und Schlinzel, Z. physik. Chem. B. **48**, 302 (1941).
[7]) Weizmann, Trans. Faraday Soc. **36**, 329 (1940).
[8]) Hertel und Hoffmann, Z. physik. Chem. B. **50**, 382 (1941).

in XI kommt, wie Bauer und Seyfarth[9]) zuerst feststellten, auch in ihrer Unfähigkeit, Br_2 bzw. N_2O_3 anzulagern, zum Ausdruck. Wir fanden, daß auch katalytisch erregter Wasserstoff trotz Variation von Lösungsmittel und Katalysator nicht addiert wird.

Die ungewöhnlich starke elektronenabziehende Wirkung der Cyangruppe zeigt sich auch in XIII. Während Azomethine (III) und (IV) sehr starke Elektronendonatoren sind, ist in XIII diese Eigenschaft praktisch erloschen.

Ein entgegengesetzter Effekt war durch Einbau einer Gruppe mit Donatoreigenschaften in die p-Stellung des zweiten aromatischen Kernes zu erwarten und ist auch gefunden worden (vgl. die Beispiele VIII und IX).

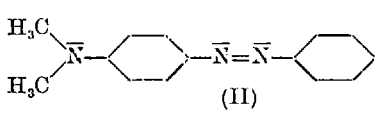
Eine alte Regel der organischen Chemie ordnet dem aromatischen System eine „leitende" Funktion zu und gibt an, daß durch direkte Verknüpfung der Substituenten in 1,4 bzw. 1,2 die so vereinfachte Verbindung das Verhalten des aromatischen Körpers widerspiegle. Diese Faustregel läßt sich durch die Modelle II und XIV sowie (XV) und (XVI) leicht überprüfen (Tab. 3).

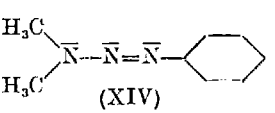
Tab. 3

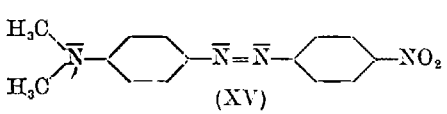
XV

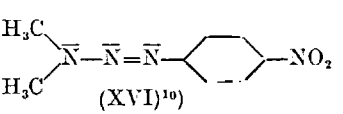
t min	10	25	40	60	80	120
% unzers. PO	68,9	67,5	58,0	38,0	32,7	30,0

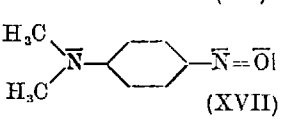
Lösungsfarbe tiefrot $\tau = 45$ min

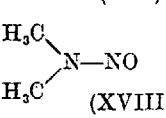

(II)


(XIV)


(XV)


(XVI)[10])


(XVII)


(XVIII)[10])

Im Gegensatz zu II reagiert XIV nur langsam mit PO. Die Umsatzgeschwindigkeit mit PO läßt sich allerdings nicht exakt bestimmen, da das Triazen (XIV) in essigsaurer Lösung mit Jodionen unter Bildung von Jodbenzol reagiert. Diese Reaktivitätsminderung wiederholt sich beim nitrierten Triazen (XVI). Dieses zeigt mit

[9]) B. **63**, 2691 (1930).
[10]) Elks, Hey, Soc. **1943**, 441.

Eisessig und Jodwasserstoffsäure in der Kälte keine störende Reaktion und verhält sich PO gegenüber selbst nach 14-tägiger Einwirkung völlig indifferent. Die Reaktionslösung behält ihre gelbe Farbe unverändert bei.

In diesem Zusammenhang interessiert auch die völlige Beständigkeit von Nitroso-dimethylamin (XVIII) gegen PO, während das aromatische Analoge, das Nitroso-dimethylanilin (XVII) immerhin mittelschnell reagiert (τ = 2 Stunden). Es geht aus diesem Verhalten hervor, daß das einsame Elektronenpaar der Dimethylamino-Gruppe durch unmittelbare Verknüpfung mit der Azo- bzw. Nitrosogruppe mehr oder weniger vollständig in die Resonanz des ungesättigten Systems einbezogen ist. Dem zwischen funktioneller Gruppe und Substituent eingeschlossenen aromatischen Kern kommt also nur ein resonanzdämpfender Einfluß zu.

Präparatives.

p-Dimethylaminostilben[11]). Das Präparat kristallisiert man vorteilhaft aus wenig Dioxan um; man erhält große gelbliche Blättchen. Man kann auch mit etwa dem gleichen Volumen Methanol fällen.

2,4,6-Trinitro-4'-dimethylaminostilben. Die Verbindung ist erwähnt bei Dimroth (Angew. Chem. **59**, 176 (1947)). Man kondensiert $^1/_{100}$ Mol Trinitrotoluol mit $^1/_{100}$ Mol p-Dimethylaminobenzaldehyd unter Zusatz von 10 Tropfen Piperidin. Nach dreistündigem Erwärmen auf dem Wasserbad extrahiert man das Kondensationsprodukt mit Benzol, aus welchem es in dunkelroten Kristallen mit grünem Oberflächenglanz erhalten wird. Schmp. 230°.

Über die Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf aromatische Aldehyde und Ketone

I. Mitteilung über Reaktionen mit P_4S_{10}

Von *Bruno Böttcher* und *Fritz Bauer*

(Aus dem Privatlaboratorium von *B. Böttcher*, Kronach)

[Eingelaufen am 17. Oktober 1951]

In einer Veröffentlichung von A. Lüttringhaus, H. B. König und B. Böttcher[1]) über „Trithione" wurde über die Beobachtung des einen von uns berichtet, daß bei gleichzeitiger Einwirkung von Diphosphorpentasulfid und Schwefel auf Zimtsäureäthylester 5-Thion-3-phenyl-1,2-dithiol (Allylbenzol-trithion) entsteht. Hierbei ist die Reaktionstemperatur, die zu diesem Endprodukt führt,

[11]) F. und L. Sachs, B. **38**, 515 (1905).

[1]) A. **560**, 201 (1948).

erheblich niedriger, als sie bei den sonst üblichen Synthesen der 5-Thion-1,2-dithiole bzw. der 5-Oxo-1,2-dithiole zu sein pflegt. Das Diphosphorpentasulfid spielt bei dem Reaktionsablauf offenbar eine besondere Rolle, die noch einer Aufklärung bedarf.

Von dieser Beobachtung ausgehend wurde zunächst versucht, Diphosphorpentasulfid auf Anethol einwirken zu lassen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind zur Zeit noch unübersichtlich. Es konnte mit einer einigermaßen befriedigenden Ausbeute nur die Entstehung des bekannten Methanethols[2]) festgestellt werden.

Es schien nun zweckmäßig, die Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf aromatische Aldehyde und Ketone zu untersuchen, wobei in der Literatur nur ein Fall eines ähnlichen Versuches festgestellt werden konnte.

Nach einer Arbeit von Gattermann und Schulze[3]) ließen diese Diphosphorpentasulfid auf Benzophenon einwirken und erhielten dabei in unreinem Zustand das schwer isolierbare Thiobenzophenon. Es war nach diesem Befund zu vermuten, daß bei der Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf Aldehyde und Ketone als primäre Produkte die entsprechenden Thioaldehyde bzw. Thioketone entstehen würden.

Über diese Körperklasse liegen bereits ausführliche Arbeiten älterer Autoren vor.

Klingler[4]) ließ anscheinend als erster Schwefelwasserstoff auf eine alkoholische Lösung von Benzaldehyd einwirken und fand dabei einen polymeren Thiobenzaldehyd $(C_7H_6S)x$. Diese Untersuchungen von Klingler haben später Baumann und Fromm[5]) kritisch nachgearbeitet und durch eigene Arbeiten ergänzt. Sie arbeiteten bei ihren Versuchen mit Schwefelwasserstoff meistens in einer alkoholischen Lösung, die als Kondensationsmittel Salzsäure enthielt. Sie konnten außer dem bereits erwähnten polymeren Thiobenzaldehyd noch zwei weitere Modifikationen isolieren, von denen die eine bei 167°, die andere bei 225—226° schmilzt. Nach Molekulargewichtsbestimmungen von Baumann und Fromm haben beide Modifikationen ein trimeres Molekül. In einer späteren Arbeit berichteten Baumann und Fromm über Thioderivate des Anisaldehydes. Sie fanden auch hier analoge Verhältnisse wie beim Benzaldehyd.

Ist in diesen beiden Fällen der einfache Thioaldehyd nicht bekannt, so gelingt es, das Acetophenon mit Schwefelwasserstoff in Alkohol in Gegenwart von Chlorwasserstoff in ein blaues Öl zu

[2]) Wilson, Backer und J. Enderby, Chem. Soc. **1940**, 1094.
[3]) Ber. **29**, 2944 (1896).
[4]) Ber. **9**, 1895, 15, 861 (1876).
[5]) Ber. **24**, 1435 und f (1891).

überführen[6]), das wegen seiner Unbeständigkeit nicht rein isolierbar und wahrscheinlich das monomere Thioketon ist.

Durch die in dieser Arbeit durchgeführten Versuche wurde nun prinzipiell festgestellt, daß bei der Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf aromatische Aldehyde und Ketone die Reaktionstemperatur für das Entstehen der festgestellten und identifizierten Endprodukte von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Deshalb wurden die Versuche in drei Temperaturstufen durchgeführt:

1. im Lösungsmittel Schwefelkohlenstoff (gegen 46°),
2. im Lösungsmittel Xylol (gegen 140°) und
3. ohne Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 160—170°.

Die unter diesen verschiedenen Versuchsbedingungen entstehenden Körper sind teilweise nicht identisch.

Neben kristallisierten Endprodukten entstehen beim Reaktionsablauf in jedem Fall in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unlösliche Körper, die zweifelsohne Phosphor enthalten. Die Ausbeute an diesen amorphen, z. T. viskosen Körpern ist je nach Wahl des Ausgangsmaterials und der Temperatur sehr verschieden und schwankt zwischen 30—70%. Aus diesen Reaktionsprodukten konnten auf verschiedenen Wegen kristallisierte phosphorhaltige Verbindungen isoliert werden, über deren Konstitutionsaufklärung wir noch arbeiten.

Als wichtigstes Ergebnis konnte festgestellt werden, daß bei der Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf aromatische Aldehyde als kristallisierende Endprodukte Stilbene und auf halbaromatische Ketone Thiophene entstehen. Diesen beiden Endprodukten entsprechend verläuft die Reaktion bei Aldehyden ohne, bei Keton unter starker Entbindung von Schwefelwasserstoff. In manchen Fällen war eine exotherme Reaktion festzustellen.

Es sei noch vermerkt, daß außerdem noch die Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf aromatische Aldehyde und Ketone (ohne Lösungsmittel) in Gegenwart von Schwefel untersucht wurde. Die Versuchsergebnisse sind im wesentlichen dieselben wie ohne Schwefel. Lediglich gewisse Zwischenprodukte (Trithioaldehyde oder Ketone) konnten nicht isoliert werden. Auch waren die Ausbeuten an Stilbenen oder Thiophenen schlechter.

Die erste Reaktionsstufe bei der Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf aromatische Aldehyde scheint der entsprechende Thioaldehyd zu sein. Diese Vermutung gründet sich auf die Tatsache, daß das Lösungsmittel sich während der Reaktion rot bis violett färbt. Diese Farbe verschwindet aber bei längerer Reaktionsdauer.

[6]) Baumann und Fromm, Ber. 28, 897 (1895).

Bei der Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf Aldehyde in Schwefelkohlenstoff konnte als einziges kristallisiertes Reaktionsprodukt der entsprechende Trithioaldehyd gefunden werden.

Bei höherer Reaktionstemperatur mit Xylol als Lösungsmittel ist beim Benzaldehyd aus den kristallisierenden Reaktionsprodukten neben geringen Mengen Trithiobenzaldehyd im wesentlichen nur Stilben und Schwefel isolierbar. Beim Anisaldehyd entsteht das 4,4'-Dimethoxystilben. Der Übergang von Trithiobenzaldehyd in Stilben ist bekannt[7]).

Wird ohne Lösungsmittel gearbeitet, tritt beim Benzaldehyd bei etwa 150° eine ziemlich heftige exotherme Reaktion ein. Im kristallisierenden Reaktionsgemisch wird kein Trithiobenzaldehyd mehr, sondern neben harzigen Rückständen nur Stilben und Schwefel gefunden.

Beim Anisaldehyd ist der Reaktionsverlauf ohne Lösungsmittel komplizierter. Auch hier tritt eine exotherme Reaktion ein. Das kristallisierende Reaktionsprodukt besteht im wesentlichen aus 4,4'-Dimethoxystilben. Durch sehr weitgehende Trennung des Reaktionsgemisches durch Umkristallisieren konnte außerdem noch Anissäure und ein noch nicht identifizierter Körper vom Schmp. 204° isoliert werden. Weiterhin wurde ein Körper gefunden, der in den meisten organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich ist und sich nur in Methanol leicht löst. Er ist phosphorhaltig und aus Methanol umkristallisierbar. Er kommt zunächst in hellroten Kristallen aus dem Lösungsmittel, die sich aber an der Luft bald dunkelrot färben. Die Konstitution dieses Körpers ist bisher nicht aufgeklärt.

Im Gegensatz zu p-Methoxybenzaldehyd verläuft die Reaktion beim o-Methoxybenzaldehyd anders. Es konnte lediglich ein amorpher, in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unlöslicher Körper isoliert werden. Offenbar gibt die o-ständige Methoxygruppe Veranlassung zu umfangreichen Vernetzungen. Aus Zimtaldehyd konnte in sehr schlechter Ausbeute bei der Einwirkung von Diphosphorpentasulfid in Xylol ein kristallisierter gelber Körper gewonnen werden, der nach dem Schmelzpunkt höchstwahrscheinlich 1,6-Diphenyl-hexatrien ist.

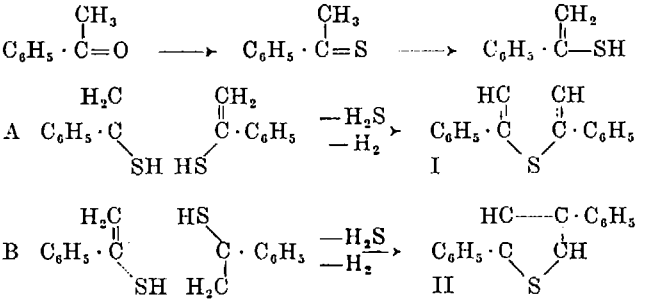
Wie bereits erwähnt, ist der Reaktionsablauf bei der Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf halbaromatische Ketone grundsätzlich verschieden von der gleichen Reaktion bei aromatischen Aldehyden.

Zunächst war anzunehmen, daß analog der Stilbenbildung bei den aromatischen Aldehyden in diesem Fall in der Kette substituierte

[7]) Baumann und Fromm, Ber. **24**, 1456, 3309 (1891).

Stilbene entstehen würden. Dies ist aber nicht der Fall; aus den Reaktionsprodukten konnte kein Stilben isoliert werden.

Aus Acetophenon wird bei Einwirkung von Diphosphorpentasulfid in Xylol eine Substanz $C_{16}H_{12}S$ isoliert, die mit 2,5-Diphenylthiophen (I) identisch ist und die von Baumann und Fromm[8]) aus Zimtsäure und Schwefel erhalten wurde. Bei der Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf Acetophenon ohne Lösungsmittel, also bei höherer Temperatur, entsteht das isomere 2,4-Diphenylthiophen (II), das Baumann und Fromm in der gleichen Arbeit beschreiben. Auch in diesem Fall dürfte wohl als erste Reaktionsstufe ein Thioketon entstehen. Dieses kann sich zu einem ungesättigten Merkaptan enolisieren. Zwei Moleküle dieser ungesättigten Merkaptane lagern sich nun unter Wasserstoff- und Schwefelwasserstoff-Verlust zusammen, wobei allerdings ungeklärt bleibt, wo die beiden Wasserstoffatome bleiben.



Diese im Molekül vorliegende Möglichkeit zur Bildung einer SH-Gruppe scheint ausschlaggebend für den weiteren Reaktionsverlauf zu sein, der sich grundlegend von dem sich bei den Aldehyden vollziehenden unterscheidet. Unter Schwefelwasserstoff-Abspaltung, die bei den Aldehyden nie beobachtet werden konnte, tritt Thiophenbildung ein, und zwar kann diese je nach den Reaktionsbedingungen sich nach A oder B bevorzugt vollziehen.

Genau so ist der Reaktionsverlauf beim p-Methoxy-acetophenon. Es entsteht ein 4,4′-Dimethoxyphenyl-thiophen, das wahrscheinlich der Formel I entspricht.

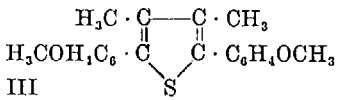
Auch die Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf p-Methoxypropiophenon in Xylol wurde untersucht, und zwar aus folgendem Grunde:

Wie der eine von uns bereits mitgeteilt hat[9]), entsteht bei der Einwirkung von Schwefel auf Anethol unter bestimmten Reaktions-

[8]) Ber. **28**, 892 (1895).

[9]) B. Böttcher und A. Lüttringhaus, A. **557**, 91—92 (1945).

bedingungen neben 5-Thion-3-p-methoxy-phenyl-1,2-dithiol ein Thiophen als Nebenprodukt, dessen Struktur bisher offen geblieben war. Es hat sich nun gezeigt, daß dieses Thiophen-Derivat mit dem bei der Einwirkung von Diphosphorpentasulfid auf p-Methoxy-propiophenon entstehenden identisch ist. Seine Struktur dürfte demnach durch Formel III auszudrücken sein.



III

Beschreibung der Versuche*)

I. Benzaldehyd und P_4S_{10}

a) *In CS_2.* 50 g Benzaldehyd werden in 300 ccm CS_2 gelöst mit 25 g P_4S_{10} etwa 12 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch färbt sich violett. Beim Erkalten kristallisiert unverbrauchtes P_4S_{10} aus. Aus der Mutterlauge wird ein Körper isoliert, der, wiederholt aus Essigester umkristallisiert, bei 224° schmilzt.

$C_{21}H_{18}S_3$ (366)	Ber.	S 26,26
	Gef.	» 26,11

Nach Analyse und Schmp. Trithiobenzaldehyd. Literatur: Schmp. 225°

b) *In Xylol.* 50 g Benzaldehyd werden in 300 ccm Xylol gelöst mit 25 g P_4S_{10} 2 Stunden unter Rühren am Rückfluß gekocht. Es entwickelt sich kein H_2S. Das noch heiße Xylol wird von einem schmierigen, viscosen Bodensatz abgegossen.

Aus dem Xylol kristallisieren nach dem Erkalten weiße Kristalle (10,5 g). Dreimal aus Aceton umkristallisiert: weiße Nadeln; Schmp. 223°.

$C_{21}H_{18}S_3$ (366)	Ber.	C 68,78	H 4,95	S 26,26
	Gef.	» 68,79	» 5,20	» 26,48

Nach Analyse und Schmp. Trithiobenzaldehyd.

Beim successiven Verdampfen des Xylols i. V. kristallisieren weitere Kristallfraktionen aus (insgesamt 8,7 g). Dreimal aus Benzol-Petroläther (1:1) umkristallisiert: weiße, glänzende Kristallblättchen; Schmp. 125—126°.

$C_{14}H_{12}$ (180)	Ber.	C 93,28	H 6,72
	Gef.	» 93,05	» 6,70

Nach Analyse und Schmp. Stilben. Literatur Schmp. 124°.

Nach dem vollständigen Verdampfen des Xylols i. V. hinterbleibt ein dunkelrotbraunes Öl, das auch nach monatelangem Stehen nicht mehr kristallisiert.

Das Öl löst sich leicht in Benzol und gibt mit 15-proc. methanolischer $HgCl_2$-Lösung ein unlösliches Quecksilbersalz (23,0 g).

c) *Ohne Lösungsmittel.* 200 g Benzaldehyd werden mit 50 g P_4S_{10} gemischt und unter Rühren im Luftbad erhitzt. Bei etwa 150° tritt eine exotherme Reaktion ein. Die Temperatur steigt rasch auf gegen 180°. Nach Abklingen der Reaktion wird noch 2½ Stunden unter Rühren auf 160—170° erhitzt.

Die Reaktionsflüssigkeit färbt sich zunächst hellrot, dann dunkelrotbraun. Keine H_2S-Entwicklung.

*) Wir danken auch an dieser Stelle Frau L. Voitländer für ihre unermüdliche Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.

Das erkaltete Reaktionsprodukt scheidet Kristalle ab. Die Kristalle (39,0 g) werden von einer rotbraunen, öligen Flüssigkeit getrennt (118,5 g). Diese wird i. V. fraktioniert. Eine Fraktion (52,8 g) Sdp. 58—62°/8, Sdp. 179—181°/760 erweist sich als unveränderter Benzaldehyd. Der Destillationsrückstand erstarrt kristallinisch. Mit Aceton extrahiert können nach dem Verdampfen des Acetons 10 g eines kristallisierenden Körpers gewonnen werden. Diese Kristalle werden mit der ersten Kristallisation vereinigt. Sie sind stark schwefelhaltig und können nur durch oftmaliges Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther (1 : 1) und Methanol unter Zusatz von Aktivkohle vom hartnäckig anhaftenden Schwefel befreit werden. Schmp. 125°.

$C_{14}H_{12}$ (180)	Ber.	C 93,25	H 6,72
	Gef.	» 93,12	» 6,85

Nach Analyse und Schmp. Stilben. Literatur Schmp. 124°.

II. Anisaldehyd und P_4S_{10}

a) *In CS_2.* 50 g Anisaldehyd werden in 300 ccm Schwefelkohlenstoff gelöst mit 25 g P_4S_{10} ca. 8 Stunden am Rückfluß gekocht. Man erhält nach dem Erkalten 36,0 g Rohkristallisat; viermal aus Aceton umkristallisiert; Schmp. 180°.

$C_{21}H_{24}O_3S_3$ (456)	Ber.	S 21,08
	Gef.	» 20,36

Nach Analyse und Schmp. Trithioanisaldehyd. Literatur Schmp. 183°.

b) *In Xylol.* 100 g Anisaldehyd werden in 600 ccm Xylol gelöst und unter Zusatz von 50 g P_4S_{10} im Luftbad unter Rühren 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Es entweichen nur Spuren von H_2S.

Die Xylollösung scheidet nach dem Erkalten weiße Kristalle ab (19,6 g). Bei successivem Verdampfen des Xylols i. V. scheiden sich weitere Kristallfraktionen ab, die sich zum größten Teil als Schwefel erweisen. Die erste Kristallisation wurde i. V. sublimiert und anschließend zweimal aus Benzol umkristallisiert. Weiße Kristallnadeln, Schmp. 215°.

$C_{16}H_{16}O_2$ (240)	Ber.	C 79,96	H 6,72
	Gef.	» 80,15	» 6,96

Nach Analyse und Schmp. 4,4'-Dimethoxy-stilben. Literatur Schmp. 214—215°.

Die letzte Xylolmutterlauge wird i. V. vollkommen vom Xylol befreit. Es hinterbleibt ein öliger Rückstand, der sich leicht in Benzol löst. Die Benzollösung gibt mit einer 15-proc. $HgCl_2$-Lösung in Methanol die Fällung eines Hg-Salzes (34,0 g).

c) *Ohne Lösungsmittel.* 200 g Anisaldehyd werden mit 50 g P_4S_{10} vermischt und im Luftbad unter Rühren erhitzt. Bei etwa 140° tritt Reaktion ein, die Temperatur steigt rasch auf 180°.

Nach Abklingen der Reaktion wird unter Rühren 3 Stunden auf 160—170° erhitzt.

Nach dem Erkalten erstarrt das Reaktionsprodukt kristallin. Es wird wiederholt mit Aceton extrahiert; im Reaktionsgefäß verbleibt eine amorphe, dunkelrotbraune Masse.

Durch successives Verdampfen des Acetons werden mehrere Kristallfraktionen erhalten, die ein Gemisch von mehreren Substanzen sind (Rohgewicht 43,0 g). Die Trennung dieses Substanzgemisches in seine verschiedenen Bestandteile kann auf verschiedenen Wegen durchgeführt werden.

Zunächst wird das Gemisch wiederholt mit heißem Benzol extrahiert, bis die Benzol-lösung praktisch farblos geworden ist. Ungelöst bleibt ein roter Körper. Die Benzol-lösung wird vom Benzol befreit und das zurückbleibende Substanzgemisch kann nach den nun folgenden zwei Methoden in seine Bestandteile zerlegt werden.

Nach der einen Methode wird wiederholt aus Benzol, anfangs unter Zugabe von Aktivkohle, und anschließend aus Essigester umkristallisiert. Eine folgende Vacuum-Sublimation trennt einen leichter sublimierbaren von einem sehr schwer sublimierbaren Körper. Das Sublimat hat den Schmp. 204°. Seine Identifizierung ist noch nicht gelungen.

Der schwer sublimierbare Körper vom Schmp. 214—215° ist 4,4'-Dimethoxy-stilben.

$C_{16}H_{16}O_2$ (240)	Ber. C 79,96	H 6,72
	Gef. » 79,70	» 6,66

Aus der Benzolmutterlauge kann durch Verdampfen des Benzols Anissäure isoliert werden; Schmp. 185°.

$C_8H_8O_3$	Ber. C 63,13	H 5,30
	Gef. » 63,17	» 5,23

Ein anderer Weg zur Trennung des Kristallisationsgemisches ist folgender:

Das Gemisch wird mit heißem Essigester in eine leicht- und eine schwerlösliche Fraktion zerlegt. Aus Essigesterlösung kann durch Verdampfen des Essigesters und nachfolgender Vacuum-Sublimation wieder der leicht sublimierbare Körper vom Schmp. 204° isoliert werden. Der schwer sublimierbare geringe Rückstand ist 4,4'-Dimethoxy-stilben; Schmp. 214—215°. Die in Essigester schwer lösliche Fraktion ist ebenfalls 4,4'-Dimethoxy-stilben.

In den verschiedenen Essigestermutterlaugen kann Anissäure festgestellt werden.

Der obenerwähnte rote Körper ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich mit Ausnahme von Methanol, in dem er sehr leicht löslich und aus dem er sich in sehr konz. Lösung umkristallisieren läßt. Aus Methanol umkristallisiert: Schmp. 183—184°. Der Körper ist phosphorhaltig, seine Konstitution ist noch ungeklärt.

III. Acetophenon und P_4S_{10}

a) *In CS_2.* 50 g Acetophenon, 25 g P_4S_{10} und 300 ccm CS_2 wurden gemischt und das Gemisch 5 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Dann wurde heiß filtriert und das Filtrat eingeengt. Als erste Kristallisation erhielt man nichtverbrauchtes P_4S_{10}. Zuletzt blieb ein öliger Rückstand. Dieser wurde i. V. fraktioniert. Man erhielt dabei nichtumgesetztes Acetophenon und einen Rückstand, der nicht destillierbar war. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton und Methanol schmolz er bei 121—122°.

$C_{24}H_{24}S_3$ (408)	Ber. S 23,52	
	Gef. » 24,25	

Nach Analyse und Schmp. Trithioacetophenon. Literatur Schmp. 122°

b) *In Xylol.* 50 g Acetophenon werden in 300 ccm Xylol gelöst und mit 25 g P_4S_{10} unter Rühren im Luftbad zum Sieden erhitzt. Es entweicht H_2S. Nach 2-stündigem Kochen wird erkalten lassen und die Xylollösung von einem viscosen Bodensatz abdekantiert.

Der größte Teil des Xylols wird aus der dunkelrotbraunen Lösung i. V. abdestilliert. Beim successiven Einengen scheiden sich hintereinander mehrere

Kristallfraktionen ab (11,3 g), die vereinigt werden. Nacheinander aus Essigester und Methanol umkristallisiert: weiße Nadeln; Schmp. 153—154°.

$C_{16}H_{18}S$ (236)	Ber.	S 13,58
	Gef.	» 13,81

Nach Analyse und Schmp. 2,5-Diphenyl-thiophen (I). Literatur Schmp. 152—153°.

Die Xylollösung hinterläßt nach vollständigem Verdampfen des Xylols i. V. geringe Mengen einer öligen Substanz, die nicht mehr kristallisiert und zunächst noch nicht weiter untersucht wurde.

c) *Ohne Lösungsmittel.* 100 g Acetophenon werden mit 25 g P_4S_{10} unter Rühren im Luftbad 4 Stunden auf 160—175° erhitzt. H_2S-Entwicklung! Nach dem Erkalten scheiden sich aus dem homogenen Reaktionsgemisch Kristalle ab (10,8 + 4,8 g). Die Kristallisation ist außerordentlich schwer von begleitendem Schwefel zu trennen. Nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 120—121°.

$C_{16}H_{12}S$ (236)	Ber.	C 81,30	H 5,12	S 13,58
	Gef.	» 80,98	» 5,24	» 13,57

Nach Analyse und Schmp. 2,4-Diphenyl-thiophen (II). Literatur Schmp. 119—120°.

IV. p-Methoxy-acetophenon und P_4S_{10}

50 g p-Methoxy-acetophenon werden in 300 ccm Xylol gelöst und mit 25 g P_4S_{10} unter Rühren im Luftbad zum Sieden erhitzt. Es entweicht H_2S. Nach dreistündigem Sieden wird heiß filtriert. Im Kolben und am Rührer bleibt eine viscose, zähe Masse hängen, über deren Zusammensetzung später berichtet wird.

Aus der erkalteten Xylollösung und beim nachfolgenden fraktionierten Einengen des Xylols i. V. scheiden sich gelbbraune Kristalle ab (18,7 g).

Zweimal aus Benzol umkristallisiert: weiße, violett schimmernde Kristallblättchen; Schmp. 207°.

$C_{18}H_{16}O_2S$ (296)	Ber.	C 72,92	H 5,45	S 10,83
	Gef.	» 72,90	» 5,60	» 10,47

Nach der Analyse dürfte ein bisher nicht beschriebenes 4,4'-Dimethoxyphenyl-thiophen (entsprechend Formel I) entstanden sein.

V. p-Methoxy-propiophenon und P_4S_{10}

50 g p-Methoxy-propiophenon werden mit 25 g P_4S_{10} in 300 ccm Xylol unter Rühren 2 Stunden zum Sieden erhitzt. H_2S-Entwicklung!

Die Xylollösung scheidet nach dem Erkalten und nach successivem Verdampfen des Xylols i. V. Kristalle ab (12,4 g). Zweimal aus Essigester umkristallisiert: weiße Kristallblättchen; Schmp. 172°.

$C_{20}H_{20}O_2S$ (324)	Ber.	S 9,89
	Gef.	» 9,95

Ein Mischschmp. mit dem Thiophen, das bei der Einwirkung von Schwefel auf Anethol bei Temperaturen zwischen 180—220° als Nebenprodukt entsteht[9]), ergibt keine Depression.

In Analogie zu den früheren Befunden bei der Reaktion zwischen Acetophenon und P_4S_{10} in Xylol dürfte das entstandene Thiophenderivat die auf S. 223 angegebene Formel besitzen.

Aromatische Selenenylsulfide

Von *Heinrich Rheinboldt* und *Ernesto Giesbrecht*

(Aus dem Chemischen Institut der Philosophischen Fakultät der Universität São Paulo, Brasilien)

(Eingelaufen am 25. September 1951)

Als Selenenylsulfide bezeichnen wir Verbindungen der Konstitution R-Se-S-Se-R. Zwei offenbar zu dieser Verbindungsklasse gehörige Substanzen, $(C_2H_5)_2Se_2S$ und $(C_6H_5)_2Se_2S$, sind in der Literatur beschrieben und von den Verfassern „Diäthylschwefeldiselenid" oder „Diäthyldiselensulfid"[1]) und „Diphenyldiselensulfid"[2]) benannt worden. Die aliphatische Verbindung wurde erhalten mit nur 39,5% der berechneten Ausbeute[3]) (neben 84,7% Diäthyldiselenid) durch Einwirkung des Selenomercaptans auf Thionylchlorid in Schwefelkohlenstoff, sowie durch Erhitzen von Diäthyldiselenid mit einem Grammatom Schwefel im geschlossenen Rohr auf 200° in einer Ausbeute von 39,4% der Gesamtreaktionsprodukte, neben unverändertem Diselenid (42,6%), Trisulfid (5,2%) und „Diäthyldischwefelselenid", $(C_2H_5)_2S_2Se$, (12,8%). Die aromatische Verbindung wurde dargestellt (ohne Angabe der Ausbeute) durch Einwirkung von Schwefeldichlorid auf eine stark gekühlte Lösung von Selenophenol in Schwefelkohlenstoff. Die Verfasser nehmen (auf Grund der klassischen Valenzlehre) die Konstitution I der Verbindungen an[4]); über ihre chemischen Eigenschaften wird jedoch nichts mitgeteilt.

I. R—Se(=S)—Se—R II. $(RSe)_2S$

Im Zusammenhang mit unseren Studien der Selenenylverbindungen[5]) haben wir dieser Verbindungsklasse eine eingehendere

[1]) G. R. Levi und A. Baroni, Rend. R. Accad. Lincei [6] **9**, 1022 (1929): „solfodiseleniuro dietilico" und „diselensolfuro dietilico". Die Arbeit ist im Chem. Zentralbl. nicht referiert und die Verbindung im Formelregister nicht aufgeführt. In Beilsteins Handbuch, Erg. II, Bd. 1, S. 358, wird die Verbindung als „Diäthyldiselenid-sulfid" bezeichnet, in den Chem. Abstr. **24**, 306 (1930) wird sie „diethyl thiodiselenide" genannt.

[2]) A. Baroni, Rend. R. Accad. Lincei [6] **11**, 579 (1930): „diselensolfuro difenilico". Im Referat des C. **1930**, II, 1070 wird die Verbindung als „Diphenylsulfiddiselenid" bezeichnet, in dem der Chem. Abstr. **24**, 4771 (1930) als „diphenyl thiodiselenide". Alle diese Namen sind nicht eindeutig, da sie sich auch auf Verbindungen des Typs R · Se · Se · S · R beziehen könnten.

[3]) Berechnet nach der Umsatzgleichung: $4\,C_2H_5SeH + SOCl_2 \rightarrow (C_2H_5)_2Se_2 + (C_2H_5)_2Se_2S$.

[4]) Später hält Baroni, auf Grund von Parachor-Bestimmungen, die unverzweigte Struktur II für wahrscheinlicher, Rend. R. Accad. Lincei [6] **14**, 28 (1931); C. **1932**, I, 43.

[5]) H. Rheinboldt und E. Giesbrecht, Am. Soc. **72**, 866 (1950); A. **568**, 197 (1950). Rheinboldt und M. Perrier, Bl. [5] **17**, 245 und 759 (1950).

Untersuchung gewidmet. Zur Darstellung der Verbindungen gingen wir von Selenenylbromiden, ArSeBr, aus, die wir in geeigneten Lösungsmitteln mit Schwefelwasserstoff oder gewissen Metallsulfiden umsetzten. H. Lecher[6]) hatte bei dem Versuche, durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf o-Nitrobenzolsulfenyl-chlorid in Benzollösung das Trisulfid zu erhalten, beobachtet, daß das Chlorid nicht angegriffen wird. Die Selenenylbromide zeigen in benzolischer Lösung dasselbe indifferente Verhalten gegenüber Schwefelwasserstoff. Gibt man jedoch bei ununterbrochenem Durchleiten von Schwefelwasserstoff nach und nach abs. Alkohol hinzu, so scheiden sich die Selenenylsulfide in hoher Ausbeute aus. Da die Reinigung der Rohprodukte leicht ist, stellt dieses Verfahren eine geeignete Darstellungsmethode der Verbindungen dar. Wie in Benzol findet keine Reaktion der Selenenylbromide mit Schwefelwasserstoff statt in Schwefelkohlenstoff oder Petroläther, wird jedoch durch Zusatz von Alkohol ebenfalls herbeigeführt. In abs. Methyl- oder Äthylalkohol erfolgt jedoch, selbst bei erhöhter Temperatur, keine Reaktion; ebenso nicht in konz. Salzsäure. In Äther, Äthylacetat, Dioxan, Eisessig, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff setzen sich die Selenenylbromide dagegen mit Schwefelwasserstoff um, so daß diese Lösungsmittel für präparative Zwecke Verwendung finden können.

Selenenyl-chloride und -thiocyanate zeigen dasselbe Verhalten wie die Selenenyl-bromide; Selenenyl-selenocyanate setzen sich dagegen in benzolischer Lösung mit Schwefelwasserstoff direkt zu den Selenenyl-sulfiden um, unter Abscheidung von Selen und Entbindung von Cyanwasserstoff. Die Selenenyl-sulfide bilden sich ferner beim Schütteln von Lösungen der Selenenyl-halide in inerten Lösungsmitteln mit gewissen Metallsulfiden, wie Blei-, Quecksilber-, Silber- und Thallium-I-sulfid. Selenenyl-thiocyanate reagieren in derselben Weise; Selenenyl-selenocyanate setzen sich dagegen mit Metallsulfiden nicht um.

Die Selenenyl-sulfide besitzen im allgemeinen einen tieferen Schmelzpunkt als die entsprechenden Diselenide[7]). Sie schmelzen (mit Ausnahme des 2,4-Dinitrobenzolselenenyl-sulfids) ohne Zer-

[6]) H. Lecher und K. Simon, B. **55**, 2431 (1922).

[7]) Das 2-Nitro-4-brombenzolselenenyl-sulfid vom Schmp. 184,7—185,5° scheint auf den ersten Blick eine Ausnahme dieser Regel zu bilden, da als Schmp. des 2,2'-Dinitro-4,4'-dibromdiphenyl-diselenids 178° (aus Benzol-Petroläther) angegeben ist, O. Behaghel und K. Hofmann, B. **72**, 709 (1939). Tatsächlich erhält man, auch bei der Spaltung von 2-Nitro-4-bromphenyl-selenocyanat in Methanol mit Ammoniak (an Stelle von Natrium-äthylat), stets ein Rohprodukt des Diselenids (Ausb. 90%), das bei 175—177° schmilzt, dessen Schmp. jedoch nach dreimaligem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Benzol mit wenig Methanol auf 187,5—188,5° stieg. Glänzende dunkelorange Blättchen.

setzung und sind in der Schmelze und in Lösung recht thermostabil. Thermochromieerscheinungen sind wenig ausgeprägt.

Additionsverbindungen mit Quecksilber-chlorid, -bromid oder -jodid wurden nicht erhalten.

Durch Quecksilber oder Raney-Nickel, weniger leicht durch Kupfer, werden die Verbindungen entschwefelt unter Bildung der Diselenide. Ammoniakalische Silbernitrat-lösung zeigt dieselbe Wirkung.

Halogene werden nicht addiert. Chlor und Brom spalten die Verbindungen quantitativ in Selenenyl-halid und Dischwefeldihalid:

$$\text{III.}\quad 2\,\mathrm{ArSe \cdot S \cdot SeAr} + 3\,\mathrm{X_2} \rightarrow 4\,\mathrm{ArSeX} + \mathrm{S_2X_2}.$$

Jod ist ohne Einwirkung. Läßt man auf 2 Mol. des Selenenylsulfids nur 1 Mol. Brom einwirken, so wird nicht etwa der gesamte Schwefel unter Bildung von Schwefelbromür und Erhaltung des Diselenids, wie man unter Voraussetzung der Konstitutionsformel I erwarten könnte, entfernt, sondern die Reaktion verläuft unvollständig nach III. Phosphorpentachlorid wirkt auf die Verbindungen nicht ein; es erfolgt also nicht die dem Verhalten der analogen Zinckeschen Sulfenyloxyde[8]) entsprechende Reaktion: $(\mathrm{ArSe})_2\mathrm{S} + \mathrm{PCl_5} \rightarrow 2\,\mathrm{ArSeCl} + \mathrm{SPCl_3}$.

Halogenwasserstoffe zeigen ein individuelles Verhalten. Chlorwasserstoff wirkt in Eisessig nicht auf die Selenenyl-sulfide ein. Durch Bromwasserstoff erfolgt quantitative Spaltung in Selenenyl-bromid und Schwefelwasserstoff:

$$\text{IV.}\quad \mathrm{ArSe \cdot S \cdot SeAr} + 2\,\mathrm{HBr} \rightarrow 2\,\mathrm{ArSeBr} + \mathrm{H_2S}.$$

Jodwasserstoff spaltet quantitativ in Schwefel und Diselenid ohne eine auch nur spurenweise Bildung von Schwefelwasserstoff oder vorübergehendes Auftreten von freiem Jod. Man darf wohl vermuten, daß die Reaktion über die intermediäre Bildung eines Selenenyl-jodids verläuft:

$$\begin{array}{l} \mathrm{ArSe \cdot S \cdot SeAr} + 2\,\mathrm{HJ} \rightarrow 2\,\mathrm{ArSeJ} + \mathrm{H_2S} \\ 2\,\mathrm{ArSeJ} + \mathrm{H_2S} \rightarrow \mathrm{ArSeSeAr} + 2\,\mathrm{HJ} + \mathrm{S} \\ \hline \text{V.}\quad \mathrm{ArSe \cdot S \cdot SeAr} \rightarrow \mathrm{ArSeSeAr} + \mathrm{S}. \end{array}$$

Alkoholisch-wäßrige Kalilauge hydrolysiert quantitativ in Schwefelwasserstoff, Diselenid und Seleninsäure, entsprechend folgendem Reaktionsschema:

$$\begin{array}{l} 3\,\mathrm{ArSe \cdot S \cdot SeAr} + 6\,\mathrm{HOH} \rightarrow 3\,\mathrm{H_2S} + 6\,\mathrm{ArSeOH} \\ 4\,\mathrm{ArSeOH} \rightarrow 2\,\mathrm{ArSeO_2H} + 2\,\mathrm{ArSeH} \\ 2\,\mathrm{ArSeOH} + 2\,\mathrm{ArSeH} \rightarrow 2\,\mathrm{ArSeSeAr} + 2\,\mathrm{HOH} \\ \hline \text{VI.}\quad 3\,\mathrm{ArSe \cdot S \cdot SeAr} + 4\,\mathrm{HOH} \rightarrow 3\,\mathrm{H_2S} + 2\,\mathrm{ArSeSeAr} + 2\,\mathrm{ArSeO_2H}. \end{array}$$

[8]) Th. Zincke und Mitarb., A. **391**, 68 (1912); **400**, 12 (1913); **406**, 113 (1914); **416**, 97 (1918); B. **51**, 758 (1918).

Diese Spaltungsreaktionen zeigen, daß es sich bei den Verbindungen um Selenenyl-sulfide handelt und sprechen für deren Konstitutionsformel II.

Es ist bisher nicht gelungen Oxydationsprodukte unter Erhaltung des Gerüstes der Selenenyl-sulfide, z. B. Verbindungen des Typs ArSe · SO · SeAr, zu erhalten. Entweder wirken die Oxydationsmittel überhaupt nicht ein, oder es wird der Schwefel als Schwefelsäure herausoxydiert unter Hinterlassung des Diselenids oder es bildet sich neben Schwefelsäure die Seleninsäure.

Beschreibung der Versuche

Von den bei den Schmelzintervallen angegebenen zwei Temperaturwerten bezieht sich ersterer auf den „Auftaupunkt", letzterer auf das Verschwinden der letzten Kristallreste; reine Substanzen tauen und schmelzen innerhalb eines Grades. Die Selenbestimmungen wurden nach der Methode von Fredga[9]) ausgeführt.

1. 2-Nitrobenzolselenenyl-sulfid

1. Darstellung aus Selenenyl-haliden und Schwefelwasserstoff

a) Aus dem Selenenylbromid. Leitet man durch eine Lösung von 2,81 g o-Nitrobenzolselenenyl-bromid[10]) in 20 cm³ trockenen Benzols, die sich in einem gegen Zutritt von Luftfeuchtigkeit geschützten und mit einem Tropftrichter versehenen Kolben befindet, bei Raumtemperatur 10 Min. lang einen mäßigen Strom trockenen Schwefelwasserstoffs hindurch, so macht sich keine Reaktion bemerkbar. Läßt man jedoch darauf, ohne den Gasstrom zu unterbrechen, langsam unter Umschütteln 50 cm³ abs. Alkohol zutropfen, so wird HBr entbunden und es fällt ein gelber Niederschlag aus. Nach beendeter Zugabe des Alkohols leitet man noch etwa 15 Min. lang Schwefelwasserstoff ein, dann wird der Bodenkörper abfiltriert und mit kaltem Alkohol gewaschen. Durch Einengen der Mutterlauge auf ein Drittel, bei etwa 50° i. V., wird noch ein geringer Anteil des Reaktionsproduktes gewonnen. Ausbeute 2,05 g (94,5 % d. Th.); Schmelzintervall 157—161°. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus heißem Benzol wird die Substanz rein erhalten. Kanariengelbe Nädelchen vom Schmp. 169,5—170,5°[11]).

$C_{12}H_8O_4N_2SSe_2$ (434,18) Ber. Se 36,37
Gef. » 36,34

Wenig löslich, selbst in heißem Methanol, Äthanol, Äther, Aceton und Petroläther; wenig löslich in der Kälte, jedoch gut in der Hitze, in Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Eisessig, Äthylacetat, Benzol und Dioxan.

Die Verbindung ist sehr thermostabil. Erhitzt man die Schmelze im Capillarröhrchen auf 200° und hält die hellorange, klare Flüssigkeit 5 Min. auf dieser

[9]) J. prakt. Chem. [2] **121**, 57 (1929).
[10]) O. Behaghel und H. Seibert, B. **66**, 713 (1933).
[11]) Das entsprechende Trisulfid schmilzt bei 174,5—176,0°; H. Lecher und K. Simon, B. **55**, 2430 (1922).

Temperatur, so bildet sich beim Abkühlen eine zähflüssige Masse, die erst nach 24 Stunden vollkommen erstarrt ist und nunmehr den unveränderten Schmp. der ursprünglichen Substanz aufweist. Auch Erhitzen in siedendem Xylol (6 Stunden) verändert die Substanz nicht. Eine bei Raumtemperatur gesättigte hell-kanariengelbe Lösung in Xylol nimmt bei 140° einen orangefarbenen Ton an, der beim Abkühlen wieder zu der ursprünglichen Färbung zurückkehrt.

Von siedendem Wasser (4 Stunden) wird die Verbindung nicht verändert. Auch gegen kochende konz. Salzsäure ist das Sulfid vollkommen beständig; Bromwasserstoffsäure entwickelt Schwefelwasserstoff, mit heißer Jodwasserstoffsäure wird dagegen kein Schwefelwasserstoff entbunden, es bildet sich Schwefel neben dem Diselenid. Konz. Schwefelsäure löst mit oranger Farbe, die beim Erhitzen in rot übergeht.

Heißes konz. Ammoniak verändert die Substanz nicht. Ebenso ist 30-proc. Kalilauge in der Kälte ohne Einwirkung, beim Erhitzen färbt sie sich jedoch schnell violett; mit 5-proc. Kalilauge entsteht diese Färbung langsamer und schwächer. Alkoholische Kalilauge (10%) löst in der Kälte sofort mit violetter Farbe, die sich beim Erhitzen stark vertieft. Das Sulfid reagiert in Dioxan mit einer Natriumazid-Jodlösung (Feigelsches Reagens[12]) vom $p_H = 7{,}6$ unmittelbar unter Stickstoffentwicklung und Entfärbung, mit dem auf $p_H = 4{,}8$ gepufferten Reagenz erfolgt die Reaktion ebenfalls, aber etwas langsamer.

Bei Zugabe konz. alkoholischer oder acetonischer Lösungen von Quecksilberchlorid, -bromid oder -jodid zu kalt gesättigten Lösungen des Sulfids in Alkohol, Aceton oder Dioxan erfolgt keine Ausscheidung von Additionsverbindungen, auch nicht nach längerem Erhitzen.

b) Aus dem Selenenyl-chlorid. Wurde zu einer Lösung von 0,71 g o-Nitrobenzolselenenyl-chlorid[13]) in trockenem Benzol (10 cm³), durch die man 10 Min. lang ohne bemerkbare Reaktion Schwefelwasserstoff geleitet hatte, allmählich, ohne Unterbrechung des Gasstromes und unter Umschütteln, Äthylalkohol (30 cm³) zugetropft, so schied sich ein fester gelber Körper aus. Durch Einengen der Mutterlauge auf den dritten Teil wurde ein weiterer geringer Anteil desselben gewonnen. Gesamtausbeute 0,59 g (90,5%); Schmelzintervall 161—164°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol gelbe Nädelchen vom Schmp. 169—170°. Nach Misch-Schmp. identisch mit der nach a) dargestellten Verbindung.

c) Aus dem Selenenyl-thiocyanat. Durch Sättigen einer Lösung von 0,26 g o-Nitrobenzolselenenyl-thiocyanat[11]) in 5 cm³ Benzol, zu der man 15 cm³ abs. Alkohol zutropfte, mit Schwefelwasserstoff wurden 0,20 g (92%) Rohprodukt vom Schmelzintervall 159—161° erhalten, das nach Umkristallisieren aus Benzol gelbe Nädelchen vom Schmp. 169—170° lieferte, die sich mit der nach a) dargestellten Substanz als identisch erwiesen.

d) Aus dem Selenenyl-selenocyanat. Beim langsamen Einleiten eines trockenen Schwefelwasserstoffstromes in eine Lösung von 0,92 g o-Nitrobenzolselenenyl-selenocyanat[15]) in 30 cm³ Benzol erwärmt sich die Lösung bald schwach unter Ausscheidung von rotem Selen und Entbindung von Cyanwasserstoff. Nach 20 Min. wurde der Schwefelwasserstoffstrom unterbrochen, filtriert und das Selen mit wenig heißem Benzol ausgewaschen. Der nach dem Abdampfen des Benzols erhaltene kristalline orangegelbe Rückstand (0,63 g, 96,5%) lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol gelbe Blättchen vom Schmp. und Misch-Schmp. 169—170°.

[12]) Mikrochem. **15**, 1 (1934).
[13]) O. Behaghel und H. Seibert, B. **66**, 714 (1933).
[14]) H. Rheinboldt und M. Perrier, Bl. [5] **17**, 246 (1950).
[15]) H. Rheinboldt und E. Giesbrecht, Am. Soc. **72**, 866 (1950).

2. Verhalten des Selenenyl-bromids gegen Schwefelwasserstoff in verschiedenen Lösungsmitteln

Die Versuche wurden mit kaltgesättigten Lösungen von 0,28 g (0,001 Mol.) o-Nitrobenzolselenenyl-bromid ausgeführt, in die bei Raumtemperatur ein langsamer Strom trockenen Schwefelwasserstoffs eingeleitet wurde. Das Reaktionsprodukt wurde jeweils aus Benzol umkristallisiert und durch Misch-Schmp. mit einem analysierten Präparat identifiziert.

In Petroläther, Schwefelkohlenstoff, Benzol, in Methanol oder Äthanol (Suspension) und in konz. Salzsäure (Suspension) erfolgt weder in der Kälte, noch bei der Siedetemperatur irgendeine Umsetzung; das eingesetzte Selenenylbromid wurde unverändert zurückgewonnen.

In abs. Äther erfolgt eine sehr lebhafte Reaktion, so daß die Lösung ins Sieden gerät. Das Sulfid scheidet sich schnell aus. Ausbeute 0,21 g (97%); Schmp. 167—169°, nach einmaligem Umkristallisieren 169—170°.

In Äthylacetat erfolgt ebenfalls sofortige Ausscheidung des Reaktionsproduktes unter beträchtlicher Erwärmung und Entwicklung von Bromwasserstoff. Ausbeute 0,20 g (92,5%); Schmp. 167—169°, nach einmaligem Umkristallisieren 169—170°.

In Dioxan verläuft die Reaktion in gleicher Weise unter erheblicher Erwärmung. Ausbeute 0,21 g (97%); Schmp. 166—169°, nach einmaligem Umkristallisieren 169—170°.

In Eisessig verläuft der Umsatz gemäßigter unter nur schwacher Erwärmung. Das Sulfid fällt jedoch schnell aus. Ausbeute 0,20 g (92,5%); Schmp. 165—168°, nach einmaligem Umkristallisieren 169—170°.

In Chloroform setzt die Reaktion nur langsam ein unter Entbindung von Bromwasserstoff und kaum bemerkbarer Erwärmung. Das Sulfid scheidet sich allmählich aus. Ausbeute 0,19 g (87,8%); Schmp. 166—168°, nach einmaligem Umkristallisieren 169—170°. In Tetrachlorkohlenstoff verläuft die Reaktion entsprechend, jedoch noch etwas langsamer.

Fügt man der Lösung in Schwefelkohlenstoff nur zwei Tropfen Methanol oder Äthanol zu, so setzt die Reaktion unter Entbindung von Bromwasserstoff ein, das Sulfid fällt jedoch nur langsam aus unter kaum nennenswerter Erwärmung. Ausbeute 0,18 g (83%); Schmelzintervall 158—165°, nach zweimaligem Umkristallisieren Schmp. 169—170°.

3. Darstellung des Selenenyl-sulfids aus dem Selenenylbromid und Metallsulfiden

Diese Versuche wurden allgemein so ausgeführt, daß 1,40 g (0,005 Mol.) des Selenenylbromids in 20 cm³ trockenen Benzols mit einem Überschuß des feingepulverten und scharf getrockneten Metallsulfids und einer Anzahl Glasperlen in verschlossener Flasche bei Raumtemperatur (etwa 25°) auf der Maschine geschüttelt wurden. Danach wurde filtriert, das Filtrat zur Trockene verdampft und auf seine Bestandteile untersucht. Der metallsulfidhaltige Bodenkörper wurde mit siedendem Benzol extrahiert und durch Verdampfen des Lösungsmittels der Hauptanteil des gebildeten Selenenyl-sulfids gewonnen, das nach Umkristallisieren aus Benzol durch Misch-Schmp. mit einem authentischen Muster identifiziert wurde.

a) *Mit Quecksilbersulfid.* Rotes Quecksilbersulfid ergab nach 12 Stunden nicht den geringsten Umsatz, das eingesetzte Selenenyl-bromid wurde aus der Lösung quantitativ zurückgewonnen. Mit käuflichem schwarzem Quecksilber-

sulfid war bei 10-proc. Überschuß nach 24 Stunden noch kein merkbarer Umsatz erfolgt, nach 36 Stunden wurden 0,11 g (10%) rohes Reaktionsprodukt isoliert (Schmp. 163—168°, nach zweimaligem Umkristallisieren Schmp. 168—170°); mit 100-proc. Überschuß wurden nach 30 Stunden 15% des Reaktionsproduktes erhalten. Frisch gefälltes und 48 Stunden bei 105° getrocknetes Quecksilbersulfid gab bei 100-proc. Überschuß nach 12 Stunden 1,05 g (97%) Selenenyl-sulfid (Schmp. 164—168°, nach einmaligem Umkristallisieren 168—170°), von dem 0,03 g aus der Lösung und 1,02 g aus dem Bodensatz isoliert wurden.

b) *Mit Bleisulfid*, frisch gefällt und bei 105° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, wurden bei 100-proc. Überschuß nach 12 Stunden 0,02 g + 1,03 g (97%) Selenenyl-sulfid vom Schmp. 165—168° (nach einmaligem Umkristallisieren 168—170°) erhalten.

c) *Mit Silbersulfid*, frisch gefällt und bei 105° getrocknet, erhielt man bei 100-proc. Überschuß nach 12 Stunden 0,02 g + 1,02 g (96%) Selenenyl-sulfid vom Schmp. 165—168°; nach einmaligem Umkristallisieren Schmp. 168—170°.

d) *Mit Thallium-I-sulfid*, gefällt und bei 120° getrocknet, wurden bei 50-proc. Überschuß nach 8 Stunden 1,08 g (99,8%) Selenenyl-sulfid (Schmp. 165—168°, einmal umkristallisiert 168—170°) isoliert.

e) *Reaktion des Selenenyl-thiocyanats mit Bleisulfid.* Beim Schütteln von 0,26 g o-Nitrobenzolselenenyl-thiocyanat[14]) mit 0,24 g Bleisulfid (1:1 Mol.) in 10 cm³ Benzol, zusammen mit Glasperlen (18 Stunden), wurden nach dem üblichen Aufarbeiten, neben Bleirhodanid, 0,21 g (96,4%) Selenenyl-sulfid (Schmp. 164—168°) erhalten, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol gelbe Nädelchen vom Schmp. und Misch-Schmp. 169—170° bildete.

f) *Das Selenenyl-selenocyanat*[15]) *mit Bleisulfid* in derselben Weise 20 Stunden behandelt, wurde quantitativ unverändert zurückgewonnen.

4. Entschwefelung des Selenenyl-sulfids

a) *Mit Quecksilber.* Eine Lösung von 0,43 g des Sulfids in 25 cm³ trockenen Benzols wurde mit überschüssigem Quecksilber und Glaskugeln 6 Stunden bei 23° mechanisch geschüttelt. Darauf wurde filtriert und der Filterrückstand dreimal mit heißem Benzol ausgewaschen. Durch Abdunsten der vereinigten Benzollösungen wurden 0,39 g eines kristallinen kanariengelben Rückstandes erhalten, der bei 208—211° schmolz und nach dem Umkristallisieren aus heißem Benzol gelbe Nädelchen vom Schmp. 210—212° lieferte, die sich durch Misch-Schmp.-Probe als *2-Nitrophenyl-diselenid*[16]) erwiesen. Ausbeute 98% d. Th. Aus dem quecksilberhaltigen Rückstand wurde das Quecksilbersulfid mit konz. Natriumsulfidlösung extrahiert und durch Ansäuern der Lösung wieder gefällt: 0,22 g oder 95,5% d. Th.

b) *Mit Kupfer.* Die Entschwefelung durch Kupfer erfolgt viel träger. In der Kälte beobachtet man keine Einwirkung von Kupferpulver („Naturkupfer C"). Selbst nach 6-stündigem Erhitzen in siedendem Benzol (25 cm³) wurde das Ausgangsprodukt (0,43 g) unverändert zurückgewonnen. Nach 6-stündigem Erhitzen in siedendem Xylol (25 cm³) war die Entschwefelung noch unvollständig, es wurde ein Gemenge des Ausgangsproduktes mit Diselenid erhalten,

[16]) M. T. Bogert und C. N. Andersen, Proc. Nat. Acad. Sc. Washington **11**, 217 (1925), C. **1925**, II, 655: Schmp. 206,2—206,5°. H. Bauer, B. **46**, 96 (1913): Schmp. 209°. M. T. Bogert und A. Stull, Am. Soc. **49**, 2012 (1927): Schmp. 209°. O. Behaghel und W. Müller, B. **68**, 1543 (1935): Schmp. 211°. Behaghel und H. Seibert, B. **66**, 713 (1933): Schmp. 214°. F. Challenger und D. J. James, Chem. Soc. **1936**, 1613: Schmp. 215°.

das zwischen 160° und 205° schmolz. Nach 60-stündigem Erhitzen in siedendem Xylol war die Entschwefelung praktisch vollständig; es wurden 3,90 g (98%) rohes Diselenid vom Schmelzintervall 208—212° isoliert, dessen Schmp. nach Umkristallisieren aus Benzol 210—212° betrug und im Gemisch mit Diselenid nicht verändert wurde.

c) *Mit Raney-Nickel* erfolgt die quantitative Entschwefelung des Selenenyl-sulfids in Xylol bei der Temperatur des siedenden Wasserbades bereits in einigen Minuten.

d) *Ammoniakalische Silbernitratlösung*, sowohl wäßrige wie alkoholische, entzieht dem in Dioxan gelösten Selenenyl-sulfid schon bei gewöhnlicher Temperatur rasch und restlos den Schwefel. Durch Zugabe von Wasser zu dem Filtrat von dem gebildeten Silbersulfid, das mit heißem Dioxan ausgewaschen worden war, wurde das reine Diselenid ausgefällt, das ohne Umkristallisation scharf bei 212—214° schmolz.

5. Spaltung des Selenenyl-sulfids durch Halogene

a) *Durch Chlor.* In eine auf 10° abgekühlte und vor Luftfeuchtigkeit geschützte Suspension des Selenenyl-sulfids (0,87 g) in trockenem Chloroform (20 cm³) wurde ein mäßiger Strom von trockenem Chlor eingeleitet. Nach 10 Min. wurde die Kühlung unterbrochen und weitere 20 Min. Gas eingeleitet, wobei sich eine schwache Erwärmung bemerkbar machte und die Suspension sich in eine rote Lösung verwandelte. Schließlich wurde 10 Min. im Chlorstrom unter Rückfluß erhitzt. Nach vorsichtigem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterblieb eine rote zähe Masse (1.00 g, ber. 1,08 g) von charakteristischem Geruch nach Schwefelchlorür. Diese wurde mit wenig heißem Petroläther (50—70°) ausgezogen, aus dem rote Nadeln (0,89 g, 94%) vom Schmelzintervall 61—63° gewonnen wurden, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther scharf bei 64 bis 65° schmolzen und durch Misch-Schmp. als o-Nitrobenzolselenenylchlorid[13]) identifiziert wurden. Die Spaltung verläuft demnach entsprechend der Gleichung III.

b) *Durch Brom.* Zu einem Gemisch von 2,17 g (0,005 Mol.) des Selenenyl-sulfids und 25 cm³ Chloroform wurde unter Umschütteln eine Lösung von 1,30 g (0,008 Mol.) Brom in 5 cm³ Chloroform zugegeben. Nach einigen Stunden bei Raumtemperatur hatte sich eine klare dunkelrote Lösung gebildet. Nach vorsichtigem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein rotes Öl, das nach dem Abkühlen eine rote salbenartige Masse bildete. Ausbeute 3,40 g, ber. 3,37 g. Diese wurde auf die Glassinterplatte eines Büchner-Trichters verbracht; durch Hindurchsaugen von auf 50° erwärmter trockener Luft ließen sich 0,54 g (96,5% d. Th.) Schwefelbromür abtrennen, während 2,80 g (99,7% d. Th.) eines kristallinen roten Körpers vom Schmelzintervall 62—65° zurückblieben, der nach einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther rote Nadeln vom Schmp. 64—65° lieferte, die durch Misch-Schmp. als o-Nitrobenzolselenenyl-bromid[10]) identifiziert wurden. Die Spaltung verläuft demnach praktisch quantitativ entsprechend der Reaktionsgleichung III.

c) *Jod* bewirkt keine Spaltung der Verbindung. Nach Erhitzen von 0,22 g (0,0005 Mol.) des Selenenyl-sulfids mit 0,15 g (0,0006 Mol.) Jod in 30 cm³ Tetrachlorkohlenstoff während 6 Stunden unter Rückfluß wurde dieses unverändert zurückgewonnen.

d) *Verhalten gegen Phosphorpentachlorid.* Verreibt man das Selenenyl-sulfid (0,22 g) in einem kleinen Achatmörser mit Phosphorpentachlorid (0,11 g), so findet auch nach längerer Dauer keine Reaktion statt. Auch beim Erhitzen des

verriebenen Gemenges in einem kleinen Kölbchen auf dem siedenden Wasserbade findet keine Umsetzung statt. Man gab darauf 5 cm³ Chloroform hinzu und erhitzte 1 Stunde lang unter Rückfluß; nach dem Erkalten wurde das unveränderte Selenenyl-sulfid neben unangegriffenem Phosphorpentachlorid zurückgewonnen.

6. Spaltung des Selenenyl-sulfids durch Halogenwasserstoffe

a) *Chlorwasserstoff* wirkt auf eine Eisessiglösung des Selenenyl-sulfids nicht ein. Beim Durchleiten von trockenem HCl durch eine auf 40—50° erwärmte Lösung des Sulfids (0,22 g) in Eisessig (25 cm³) ließ sich im Verlaufe von 2 Stunden in vorgelegter Bleiacetatlösung keine Bildung von Bleisulfid beobachten, auch nicht beim Erhitzen auf 90° (2 Stunden). Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Selenenyl-sulfid unverändert zurück erhalten.

b) *Bromwasserstoff* spaltet in Selenenyl-bromid und Schwefelwasserstoff. Leitet man in eine Lösung des Selenenyl-sulfids (2,17 g) in Eisessig (25 cm³) bei Raumtemperatur langsam 20 Min. lang trockenen HBr ein, so erfolgt keine Reaktion und man beobachtet keine Bildung von Schwefelwasserstoff. Darauf begann man, unter fortdauerndem Einleiten des Gases, langsam zu erhitzen, so daß die Lösung nach weiteren 20 Min. zum Sieden kam; erst jetzt setzte unter Rotfärbung der Flüssigkeit eine H_2S-Entbindung ein. Nachdem noch ½ Stunde in die siedende Lösung bis zur Beendigung der H_2S-Entbindung Bromwasserstoff eingeleitet worden war, wurde diese, nach dem Abkühlen, i. V. zur Trockene verdampft. Es hinterblieben 2,80 g (ber. 2,87 g) einer roten Kristallmasse, die bei 62—64° schmolz und nach dem Umkristallisieren aus Benzol rote Nadeln vom Schmp. 64,5—65,5° lieferte, die durch Misch-Schmp. als o-Nitrobenzol-selenenyl-bromid[10]) identifiziert wurden. Die Reaktion verläuft also praktisch quantitativ nach Gleichung IV.

c) *Jodwasserstoff* spaltet in Schwefel und Diselenid. Beim langsamen Einleiten von trockenem Jodwasserstoff in eine auf 40—50° erwärmte Lösung des Selenenyl-sulfids (0,44 g) in Eisessig (45 cm³) begann diese nach etwa ½ Stunde sich zunehmend zu trüben. Nach Ablauf einer weiteren halben Stunde wurde, unter fortgesetztem Einleiten des Gases, eine Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Während der gesamten Operation war keine Bildung von Schwefelwasserstoff zu beobachten. Nach Zugabe von einigen Tropfen Alkohol zu der milchig trüben Flüssigkeit und gelindem Erwärmen konnte der nunmehr ausgeschiedene Schwefel abfiltriert werden. Das Filtrat hinterließ nach Abdampfen zur Trockene einen dunkelgelben festen Rückstand (0,39 g), der bei 205—210° schmolz und nach dem Umkristallisieren aus Benzol gelbe Nädelchen vom Schmp. 211—212° lieferte, die durch Misch-Schmp. als o,o′-Dinitrodiphenyl-diselenid[16]) identifiziert wurden. Die Reaktion verläuft demnach quantitativ nach Gleichung V; Diselenid ber. 0,41 g.

7. Alkalische Hydrolyse des Selenenyl-sulfids

Man erhitzte 4,34 g (0,01 Mol.) des Selenenyl-sulfids in einer Lösung von 2,80 g (0,05 Mol.) Kaliumhydroxyd in 100 cm³ verd. Alkohol (1:1) in Stickstoffatmosphäre während 4 Stunden unter Rückfluß. Hierbei hellte sich die anfangs tiefviolette Lösung allmählich auf. Nach dem Abkühlen im Stickstoffstrom wurde tropfenweise verd. Schwefelsäure zugegeben und der entwickelte Schwefelwasserstoff in Bleiacetatlösung aufgefangen. Zu dessen quantitativer Überführung wurde die schließlich schwach saure Lösung kurz erwärmt. Ausbeute an Bleisulfid 2,40 g, entsprechend der nach Gleichung VI berechneten Menge (2,392 g).

Der Kolbeninhalt bestand aus einer gelblichen Flüssigkeit *(A)* und einem gelben kristallinen Niederschlag *(B)*. Letzterer wurde abgetrennt und mehrmals mit verd. Sodalösung ausgezogen *(AI)*. Es hinterblieb ein gelber Rückstand, der bei 200—205° schmolz und nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol gelbe Nadeln vom Schmp. 210—212° lieferte, die sich durch Misch-Schmp. als o,o'-Dinitrodiphenyl-diselenid[16]) erwiesen. Ausbeute 2,60 g, entsprechend 97% der nach Gleichung VI berechneten Menge.

Die Sodaauszüge *(AI)* wurden angesäuert und mit der Lösung *A* vereinigt. Nach dem Einengen i. V. auf ein Drittel des ursprünglichen Volumens hatte sich ein gelblicher kristalliner Körper (1,45 g) vom Schmelzintervall 170—180° ausgeschieden, der nach dem Umkristallisieren aus salpetersäurehaltigem Wasser bei Gegenwart von Aktivkohle farblose Kristalle vom Schmp. 182—183° lieferte, die als o-Nitrobenzolseleninsäure[17]) identifiziert wurden. Ausbeute 90% der nach Gleichung VI zu erwartenden Menge.

8. Oxydation des Selenenyl-sulfids

a) *Wasserstoffperoxyd* wirkt in Aceton auf das Sulfid nicht ein. In einer Suspension des Sulfids in kaltem Aceton ist mit überschüssigem 30-proc. Wasserstoffperoxyd nach 12 Stunden keine Reaktion eingetreten. Wird das Gemisch auf dem Wasserbad erhitzt, so wird nach dem Abdampfen die unveränderte Substanz zurückgewonnen.

b) *Chromtrioxyd* greift das in Dioxan gelöste Sulfid ebenfalls nicht an. Zu einer auf 80° erwärmten Lösung von 1,3 g (0,0003 Mol.) des Sulfids in 60 cm³ Dioxan gab man eine gesättigte wäßrige Lösung von 0,25 g (0,0025 Mol.) Chromtrioxyd hinzu und hielt das Gemisch während einer halben Stunde auf 60—70°, ohne daß sich eine Reaktion bemerkbar machte. Durch Eingießen in Eiswasser wurde das Sulfid unverändert zurück erhalten.

c) *Wasserstoffperoxyd* in Eisessig oxydiert das Sulfid in der Hitze zur Seleninsäure. In einem Gemisch des Sulfids (0,44 g) mit Eisessig (25 cm³) und Perhydrol (1 g) findet bei Raumtemperatur auch im Verlauf mehrerer Stunden keine Reaktion statt. Auch bei vorsichtigem Erhitzen auf dem Wasserbade, unter jeweiliger Ergänzung des verdampften Lösungsmittels, war nach 1 Stunde keine Reaktion eingetreten. Gab man jedoch zu dem auf die Siedetemperatur des Wasserbades erhitzten Gemisch nochmals Perhydrol (1 g) hinzu, so erfolgte unter Aufbrausen und Entbindung von Schwefeldioxyd sofortige Reaktion, indem die bisher ungelöste Substanz in Lösung ging. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein zähes Öl, das nach mehreren Stunden vollständig zu einer kristallinen gelblichen Masse (0,44 g, Schmelzintervall 173—180°) erstarrt war. Nach Umkristallisieren aus schwach salpetersäurehaltigem Wasser bei Gegenwart von Aktivkohle wurden farblose Kristalle vom Schmp. 182—184° erhalten, die durch Misch-Schmp. als o-Nitrobenzol-seleninsäure[17]) (Ausbeute 93%) identifiziert wurden.

d) *Kaliumpermanganat* in Aceton oder Wasser oxydiert das Sulfid zu Diselenid und Schwefelsäure. Gibt man zu einer kaltgesättigten Lösung des Sulfids in Dioxan tropfenweise eine gesättigte Lösung von Kaliumpermanganat in Aceton hinzu, so scheidet sich augenblicklich Mangandioxyd aus. Nach Zusatz eines geringen Überschusses der Permanganatlösung ließ man 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen, dann wurde filtriert und der Filterrückstand mit heißem Dioxan ausgewaschen. Beim Verdünnen des Filtrats mit Wasser fielen gelbe Kristalle von o,o'-Dinitrodiphenyl-diselenid (Schmp. 212—114°)[16]) aus; in der Mutterlauge wurde die Anwesenheit von Sulfation festgestellt. Bei Anwendung einer 10-proc. wäßrigen Kaliumpermanganatlösung verläuft die Reaktion in derselben Weise; ebenso bei Gegenwart von etwas Silbernitrat.

[17]) O. Behaghel und H. Seibert, B. **66**, 716 (1933).

II. 2-Nitro-4-chlorbenzolselenenyl-sulfid

Zu einer Lösung von 6,4 g 2-Nitro-4-chlorbenzolselenenyl-bromid[18]) in 25 cm³ trockenem Benzol, durch die während 10 Min. trockener Schwefelwasserstoff hindurchgeleitet worden war, ohne daß eine Reaktion erfolgte, wurden tropfenweise bei fortgesetztem Einleiten des Gases 25 cm³ abs. Alkohol zugegeben. Hierbei fiel unter beträchtlicher Erwärmung ein dunkelgelber Niederschlag aus. Nachdem noch 10 Min. lang Schwefelwasserstoff unter Umschütteln eingeleitet worden war, wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der Niederschlag (4,7 g, 92%; Schmp. 191—192° unscharf) abgetrennt. In der Mutterlauge war kein weiterer Anteil des Reaktionsproduktes enthalten. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus heißem Dioxan wurden gelbe Nadeln vom Schmp. 197—198° erhalten.

$C_{12}H_6O_4N_2Cl_2SSe_2$ (503,08) Ber. Se 31,39
Gef. » 31,51

Die Substanz ist praktisch unlöslich in Methanol, Äthanol, Äther, Aceton, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther; sehr wenig löslich in kaltem, besser in heißem Eisessig, Äthylacetat und Benzol; leichter löslich in Dioxan. Die kaltgesättigte kanariengelbe Xylollösung nimmt bei 140° eine schwach orange Färbung an und kehrt beim Abkühlen zu dem ursprünglichen Farbton zurück. Die Verbindung gibt mit 10-proc. alkoholischer Kalilauge in der Kälte langsam eine blaue Lösung, deren Farbe sich beim Erwärmen stark vertieft. Reagiert mit dem üblichen wie mit dem auf $p_H = 4{,}8$ gepufferten Feiglschen Reagens unter Stickstoffentwicklung, mit letzterem jedoch langsamer und mit beiden langsamer als o-Nitrobenzolselenenyl-sulfid.

III. 2-Nitro-4-brombenzolselenenyl-sulfid

In derselben Weise wie die vorige Verbindung aus 3,60 g 2-Nitro-4-brombenzolselenenyl-bromid[19]) erhalten. Das Rohprodukt (2,72 g, 92%) schmolz bei 177—179°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Dioxan bildet die Verbindung orangegelbe flache Nädelchen vom Schmp. 184,7—185,5°.

$C_{12}H_6O_4N_2Br_2SSe_2$ (592,0) Ber. Se 26,68
Gef. » 26,63

Die Löslichkeiten entsprechen denen der voranstehenden Verbindung, ebenso die Reaktion mit dem Feiglschen Reagens. Das Sulfid löst sich in 10-proc. alkoholischer Kalilauge mit rötlich-violetter Farbe.

IV. 2-Nitro-4-methylbenzolselenenyl-sulfid

In eine Lösung von o-Nitro-p-methylbenzolselenenyl-bromid[20]) (3,0 g) in trockenem Benzol (12 cm³) wurde trockener Schwefelwasserstoff eingeleitet (10 Min.), ohne daß eine Reaktion erfolgte. Gab man darauf, unter fortgesetztem Einleiten des Gases, tropfenweise abs. Alkohol (20 cm³) hinzu, so fiel unter beträchtlicher Erwärmung ein orangegelber Körper aus. Nach 17-stündigem Aufbewahren in verschlossenem Kolben im Eisschrank, wurde der Niederschlag abfiltriert und mit wenig kaltem Alkohol gewaschen; aus der Mutterlauge ließ sich noch ein geringer Teil des Reaktionsproduktes isolieren. Ausbeute 2,1 g (89%) vom Schmelzintervall 157—160°. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus heißem Benzol wurden orangegelbe Nadeln vom Schmp. 168—169° erhalten.

$C_{14}H_{12}O_4N_2SSe_2$ (462.23) Ber. Se 34,16
Gef. » 34,14.

---

[18]) H. Rheinboldt und E. Giesbrecht, Am. Soc. **72**, 867 (1950).
[19]) O. Behaghel und K. Hofmann, B. **72**, 709 (1939).
[20]) H. Rheinboldt und E. Giesbrecht, Am. Soc. **72**, 868 (1950).

Sehr wenig löslich in heißem Methanol, Äthanol, Aceton, Äther und Petroläther; wenig löslich in kaltem, besser in heißem Eisessig und Äthylacetat; wenig löslich in der Kälte, jedoch gut in der Hitze in Benzol, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff. Gibt mit kalter 10-proc. alkoholischer Kalilauge langsam eine blaue Lösung, mit heißer Lauge schnell und tieferfarbig. Reagiert in Dioxan mit dem üblichen Feiglschen Reagens unter Stickstoffentwicklung und Entfärbung, mit dem auf $p_H = 4{,}8$ gepufferten Reagens langsamer, etwa entsprechend der Verbindung I, jedoch lebhafter als die Sulfide II und III.

V. 2-Nitro-5-methylbenzolselenenyl-sulfid

a) *2-Nitro-5-methylphenyl-selenocyanat.* Zu einer durch Zugabe von kristallisiertem Natriumacetat neutralisierten Diazoniumchloridlösung, bereitet aus 45,6 g 2-Nitro-5-methyl-anilin[21]) in 180 cm³ Salzsäure (1:1) bei 0—5°, ließ man unter mechanischem Rühren eine Lösung von 45 g Kaliumselenocyanat in 200 cm³ Eiswasser zutropfen. Das einmal aus Alkohol kristallisierte Reaktionsprodukt (51 g, 70,6%) schmolz bei 135—140°. Durch Umkristallisieren aus Äthylacetat wurden glänzende, orange Blättchen vom Schmp. 144,5—145,2° erhalten.

$C_8H_6O_2N_2Se$ (241,1) Ber. Se 32,75
Gef. » 32,79.

Löslich in kaltem Aceton, Chloroform, Benzol, Dioxan; wenig löslich in heißem Petroläther und Äther; löslich in heißem Methanol, Äthanol, Tetrachlorkohlenstoff, Eisessig, Äthylacetat. Kalte 10-proc. alkoholische Kalilauge löst mit tiefvioletter Farbe.

Beim Einleiten von Ammoniak in die alkoholische Lösung bildet sich das Di-(2-Nitro-5-methylphenyl)-diselenid. In eine Suspension des Selenocyanats (2,4 g) in Methanol (30 cm³) wurde Ammoniak eingeleitet, zuerst bei Raumtemperatur (30 Min.) und dann bei der Siedetemperatur des Wasserbades (30 Min.). Nach dem Abkühlen wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Methanol ausgewaschen und i. V. getrocknet. Ausbeute 1,9 g (88,7%); Schmelzintervall 196—199°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig wurden seidenglänzende, gelbe Nädelchen vom Schmp. 204—205° erhalten.

$C_{14}H_{12}O_4N_2Se_2$ (430,17) Ber. Se 36,71
Gef. » 36,78

Praktisch unlöslich in kaltem und sehr wenig löslich in heißem Methanol, Äthanol, Äther und Petroläther; etwas mehr löslich in heißem Aceton, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Äthylacetat; wenig löslich in kaltem und löslich in heißem Benzol, Eisessig und Dioxan. Löst sich in 10-proc. alkoholischer Kalilauge erst beim Erhitzen langsam mit violetter Farbe.

b) *2-Nitro-5-methylbenzolselenenyl-bromid.* Erhalten durch langsame Zugabe unter Umschütteln von 64 g (0,4 Mol.) Brom zu einer Lösung von 48,2 g (0,2 Mol.) des Selenocyanats in 100 cm³ trockenem Chloroform. Nach 24-stündigem Stehen bei etwa 22°, unter häufigem Umschütteln, wurde durch Abdampfen einer entnommenen Probe festgestellt, daß noch keine Reaktion stattgefunden hatte. Man erhitzte darauf während 2 Stunden zum lebhaften Sieden unter Rückfluß. Beim Abkühlen fiel ein Teil des gebildeten Bromids aus, den Rest gewann man durch Einengen der Mutterlauge. Das Rohprodukt (45 g, 76,3%) schmolz bei

[21]) Dargestellt in quantitativer Ausbeute aus 3,4-Dinitrotoluol nach der Angabe von L. A. Elson, Ch. St. Gibson und J. D. A. Johnson, Chem. Soc. **1929**, 2739. Schmp. des Rohproduktes 104—105°; nach einmaligem Umkristallisieren aus wenig Methanol orangegelbe Nädelchen vom Schmp. 109—110°. J. Kenner und M. Parkin, Chem. Soc. **1920**, 858, geben den Schmp. 109° an.

61—64° und lieferte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther (70 bis 90°) orange Nädelchen vom Schmp. 71—72°.

$C_7H_6O_2NBrSe$ (295,0) Ber. Se 26,77
Gef. » 26,78.

Das Selenenylbromid ist löslich in kaltem Aceton, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Äthylacetat, Benzol und Dioxan, in heißem Äther, Eisessig, Petroläther; wenig löslich in kaltem Methanol und Äthanol, von denen es beim Erhitzen zersetzt wird. Die Substanz gibt mit kalter 10-proc. alkoholischer Kalilauge eine tiefviolette Lösung.

c) *Reaktion des Selenenylbromids mit Schwefelwasserstoff.* In eine Lösung des Selenenyl-bromids (2,95 g) in trockenem Benzol (15 cm³) wurde zuerst etwa 10 Min. lang Schwefelwasserstoff eingeleitet, dann tropfenweise Äthanol (30 cm³) zugegeben, so daß die Temperatur nur mäßig anstieg, und schließlich noch 15 Min. Schwefelwasserstoff durch das Gemisch geschickt. Der gebildete orangegelbe Niederschlag wurde abgetrennt und durch Einengen der Mutterlauge ein weiterer geringer Anteil des Produktes gewonnen. Das Rohprodukt (2,20 g, 95%) schmolz bei 142—145°. Durch Zusatz von kaltem Methanol zu einer nahezu gesättigten heißen Lösung des Produktes in Chloroform wurde das 2-Nitro-5-methylbenzolselenenyl-sulfid in Form mikroskopischer orangegelber Nädelchen vom Schmp. 153,6—154,6° erhalten.

$C_{14}H_{12}O_4N_2SSe_2$ (462,23) Ber. Se 34,16
Gef. » 34,09.

Sehr wenig löslich, selbst in heißem Methanol, Äthanol, Äther, Aceton und Petroläther, etwas mehr in Eisessig und Äthylacetat; wenig löslich in der Kälte, aber reichlich in der Hitze, in Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol und Dioxan. Löst sich in kalter 10-proc. alkoholischer Kalilauge mit tiefvioletter Farbe. Reagiert mit dem Feiglschen Reagens unter Stickstoffentwicklung.

VI. 2,4-Dinitrobenzolselenenyl-sulfid

In eine Lösung von 2,4-Dinitrobenzolselenenyl-bromid[22]) (3,3 g) in trockenem Benzol (15 cm³) wurde Schwefelwasserstoff eingeleitet und nach einiger Zeit tropfenweise abs. Alkohol (25 cm³) zugegeben, wobei sich unter beträchtlicher Erwärmung ein gelber Körper ausschied. Nach 15-stündigem Verbleiben im Eisschrank in verschlossener Flasche wurde der Niederschlag (2,4 g, 90,5%) abgetrennt; aus der Mutterlauge wurden durch Verdunsten i. V. nur 0,3 g unverändertes Selenenyl-bromid erhalten, so daß die in Reaktion getretene Menge des Bromids vollständig in das Sulfid verwandelt worden war (ber. 2,41 g). Das Rohprodukt zersetzt sich oberhalb 220° unter Schwarzfärbung bei 250—260°. Durch Zusatz von Methanol zu einer Lösung in Dioxan wurde die Substanz in Form von orange gefärbten Blättchen erhalten, die beim Erhitzen in der Kapillare bei 220° zu erweichen beginnen, sich von 230° an dunkler färben und bei 255 bis 256° schwarz geworden sind nach Ausstoßung eines offenbar SO_2-haltigen Gases von durchdringendem Geruch. Schmilzt auf dem mikroskopischen Objektträger ebenfalls nicht ohne Zersetzung.

$C_{12}H_6O_8N_4SSe_2$ (524,18) Ber. Se 30,13
Gef. » 30,05

Sehr wenig löslich in heißem Methanol, Äthanol, Äther, Aceton, Äthylacetat, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther, etwas mehr in Eisessig, Benzol und Toluol; gut löslich in heißem Dioxan und Xylol. Die kalt gesättigte hellgelbe Xylollösung färbt sich bei 140° hellorange, beim Abkühlen kehrt die

[22]) O. Behaghel und W. Müller, B. **68**, 1544 (1935).

Ausgangsfarbe zurück. Gibt mit kalter 10-proc. alkoholischer Kalilauge eine hellrote Lösung, deren Farbton sich beim Erwärmen sehr stark vertieft. Reagiert mit dem schwach alkalischen Feiglschen Reagens unter Entwicklung von Stickstoff und Entfärbung, mit dem auf $p_H = 4{,}8$ gepufferten Reagens jedoch nur sehr langsam.

VII. 1-Anthrachinonselenenyl-sulfid

In ein Gemisch von 1,83 g 1-Anthrachinonselenenyl-bromid[23]) und Dioxan (30 cm³) wurde, zunächst bei Raumtemperatur (1 Stunde) und dann bei der Siedetemperatur (4 Stunden) ein mäßiger Strom trockenen Schwefelwasserstoffs eingeleitet, wobei das Bromid sich langsam rötlicher färbte. Nach dem Erkalten wurde der Bodenkörper (1,41 g, 93,3%; Schmp. gegen 320°) abgetrennt und mit wenig kaltem Dioxan gewaschen; das Filtrat enthielt praktisch keine feste Substanz. Nach dem Umkristallisieren aus viel heißem Dioxan wurden glänzende bräunlich-rote Nädelchen erhalten, die in der Kapillare bei 318—319° zu einer zähen, dunkelroten Flüssigkeit schmelzen. Die Schmelze erstarrt nur sehr langsam und zeigt nach dem Erstarren den unveränderten Schmp.

$C_{28}H_{14}O_4SSe_2$ (604,37) Ber. Se 26,13
Gef. » 26,19.

Praktisch unlöslich in der Mehrzahl der organischen Lösungsmittel, etwas löslicher in heißem Dioxan und besonders in heißem Nitrobenzol. Löst sich in 10-proc. alkoholischer Kalilauge selbst in der Hitze nur langsam mit grünlichblauer Färbung. Reagiert, mit Dioxan überschichtet, sowohl mit dem schwach alkalischen wie sauren Feiglschen Reagens unter Stickstoffentwicklung.

VIII. 2-Anthrachinonselenenyl-sulfid

a) *2-Anthrachinonyl-selenocyanat.* Eine Lösung von 20 g 2-Aminoanthrachinon (Schmp. 299—302°) in konz. Schwefelsäure (120 cm³) wurde bei 5—10° mit einer Lösung von Natriumnitrit (7,2 g) in konz. Schwefelsäure (100 cm³) diazotiert. Nach 15-stündigem Aufbewahren im Kühlschrank wurde die Lösung auf 600 g zerstoßenes Eis gegossen, das ausgefällte Diazoniumsulfat sofort abfiltriert und in 1 Liter Eiswasser eingetragen. Die filtrierte Lösung wurde mit kristallisiertem Natriumacetat neutralisiert und dann unter mechanischem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 30 g Kaliumselenocyanat in 100 cm³ Wasser versetzt. Anfangs fiel ein rotbrauner Niederschlag aus, später wurde die Fällung dunkelgrau. Nach mehrstündigem Verweilen bei Raumtemperatur wurde bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgetrennt, gut mit Wasser ausgewaschen, dreimal durch gründliches Verreiben mit einer 10-proc. Natriumcarbonatlösung extrahiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das geruchlose Reaktionsprodukt (23 g, 82%) war grau gefärbt und schmolz zwischen 180—200° unter Hinterlassung geringer dunkler Partikel, die selbst oberhalb 300° sich nicht in der Schmelze lösten. Die Reinigung des Rohproduktes ist schwierig; ein Sublimationsversuch[24]) verlief resultatlos. Das beste Ergebnis ergab folgendes Verfahren: Man trägt das gepulverte Produkt nach und nach in nahezu siedendes Nitrobenzol ein, erhitzt mehrere Min. zum Sieden, filtriert heiß von einem schwarzen pechartigen Rückstand ab und gibt zu der klaren orangefarbenen Lösung, aus der nach 1 Stunde nichts auskristallisiert, etwa das fünffache Volumen Äthylalkohol hinzu. Hierdurch wird das

[23]) O. Behaghel und W. Müller, B. **67**, 107 (1934).

[24]) Entsprechend der Reinigung des rohen 2-Anthrachinonyl-rhodanids, L. Gattermann, A. **393**, 149 (1912).

Selenocyanat in Form eines bräunlich-gelben kristallinen Körpers ausgefällt. Ausbeute 9 g (32,2%); Schmelzintervall 203—206°. Nach nochmaliger gleichartiger Umfällung wurde die Substanz in Form bräunlich-gelber Nädelchen vom Schmp. 205,5—206,5° erhalten.

$C_{15}H_7O_2NSe$ (312,17) Ber. Se 25,29
Gef. » 25,20.

Unlöslich in den üblichen Lösungsmitteln; sehr wenig löslich in heißem Dioxan, besser in Pyridin und Nitrobenzol bei längerem Erhitzen, jedoch kristallisiert die Substanz aus diesen Lösungen nur sehr langsam aus. Löst sich in 10-proc. alkoholischer Kalilauge mit rotvioletter Farbe, schwierig in der Kälte, aber leicht in der Hitze. Reagiert in siedendem Chloroform nicht mit Brom.

b) *Di-(2-Anthrachinonyl)-diselenid.* Zur Darstellung des Diselenids muß ein vorgereinigtes Selenocyanat (Schmp. 203—206°) verwendet werden. Die Einwirkung von Ammoniak auf eine alkoholische Suspension des Selenocyanats führt zu keinem brauchbaren Resultat; die Spaltung läßt sich jedoch mit wäßrig-alkoholischer Kalilauge ausführen. In eine Lösung von 15 g Kaliumhydroxyd in 100 cm³ 90-proc. Alkohol wurden unter Schütteln langsam 10 g feingepulvertes Selenocyanat eingetragen, wobei sich sofort eine rotviolette Lösung bildet und das Selenocyanat langsam verschwindet. Nach Erhitzen unter Rückfluß (2 Stunden) ließ man erkalten, gab 100 cm³ Wasser hinzu und, nach mehreren Stunden, unter Rühren einen Überschuß von 10-proc. angesäuerter Eisen-III-chloridlösung. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit verd. Salzsäure und Wasser ausgewaschen und nach Vortrocknen bei 140° getrocknet. Ausbeute 8,0 g (87,3%); Schmelzintervall 240—250°. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in siedendem Nitrobenzol gelöst und zu der heiß filtrierten Lösung nach teilweisem Abkühlen Äthylalkohol zugegeben, wodurch das Diselenid in Form orangefarbener Nädelchen ausgefällt wird, die bei 255—258° schmelzen. Ausbeute 5,5 g (60%). Zur Analyse wurde die Substanz nochmals in derselben Weise umkristallisiert; Schmp. 259 bis 260°[25]).

$C_{28}H_{14}O_4Se_2$ (572,31) Ber. Se 27,59
Gef. » 27,41.

Das Diselenid ist praktisch unlöslich in der Mehrzahl der organischen Lösungsmittel, es löst sich sehr wenig in siedendem Dioxan, besser in heißem Pyridin und Nitrobenzol, kristallisiert jedoch aus diesen Lösungen sehr langsam aus. Löst sich in 10-proc. alkoholischer Kalilauge auch erst nach langem Kochen mit schwach violetter Färbung.

c) *2-Anthrachinonselenenyl-bromid.* Zu einer Suspension von 5,7 g des gereinigten Diselenids (Schmp. 255—258°) in 50 cm³ Chloroform wurden unter kräftigem Schütteln allmählich 1,6 g Brom zugegeben, wobei kaum eine Erwärmung bemerkbar ist. Man ließ 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen, erhitzte dann 1 Stunde zum Sieden und filtrierte die heiße Lösung von einem geringen Rückstand ab. Im Kühlschrank kristallisierten aus der Lösung dunkle Nädelchen aus; durch Einengen der Mutterlauge wurde ein weiterer Anteil des Reaktionsproduktes gewonnen. Ausbeute 6,0 g (82,3%); Schmelzintervall 150—155°. Nach

[25]) In der Literatur liegen über dieses Diselenid nur zwei amerikanische Patente vor, in denen der Schmp. nicht angegeben ist. E. I. Dupont de Nemours & Co, U.S.P. 1.999.997 (1933), C. **1935**, II, 1968; Chem. Abstr. **29**, 4023 (1935), erhalten durch Luftoxydation des Reaktionsproduktes von 2-Halogenanthrachinonen mit Natriumselenid, und U.S.P. 1.991.646 (1933), C. **1935**, II, 2885; Chem. Abstr. **29**, 2177 (1935), erhalten durch Oxydation des durch Erhitzen von 2-Bromanthrachinon mit Selen- und Aluminiumpulver und wäßrig-alkoholischer Natronlauge gebildeten Reaktionsproduktes.

Umkristallisieren aus wenig Chloroform wurde das Bromid in Form seidenglänzender hellbrauner Nädelchen vom Schmp. 159—160° erhalten.

$C_{14}H_7O_2BrSe$ (366,07) Ber. Se 21,57
Gef. » 21,36.

Leicht löslich in kaltem Chloroform, Eisessig, Äthylacetat, Benzol, Dioxan; weniger löslich in kaltem, aber gut in heißem Tetrachlorkohlenstoff; schwer löslich selbst in heißem Äther und Petroläther. Wird von warmem Aceton, Methanol und Äthanol angegriffen. Löst sich in 10-proc. alkoholischer Kalilauge in der Kälte langsam, aber rasch in der Wärme mit rotvioletter Farbe.

d) *Reaktion des Selenenyl-bromids mit Schwefelwasserstoff.* In eine auf 40° erwärmte Lösung von 3,66 g des Selenenyl-bromids in 50 cm³ Benzol wurde trockener Schwefelwasserstoff eingeleitet. Ließ man nach 15 Min. 100 cm³ Äthanol zutropfen, so fiel unter schwacher Erwärmung und Entwicklung von Bromwasserstoff ein gelber Niederschlag aus. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde dieser abfiltriert und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 3,0 g (99,3%); Schmelzintervall 235—238°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus heißem Nitrobenzol wurde das 2-Anthrachinonselenenyl-sulfid in Form gelber Kristalle vom Schmp. 241—242° erhalten.

$C_{28}H_{14}O_4SSe_2$ (604.37) Ber. Se 26,13
Gef. » 26,27.

Praktisch unlöslich in der Mehrzahl der organischen Lösungsmittel. Sehr wenig löslich in heißem Dioxan, besser in heißem Pyridin und Nitrobenzol. Löst sich in heißer alkoholischer Kalilauge mit rotvioletter Farbe. Reagiert unter Dioxan mit dem üblichen wie mit dem auf $p_H = 4,8$ gepufferten Feiglschen Reagens unter Stickstoffentwicklung.

Abgeschlossen am 6. Dezember 1951

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages. — Printed in Germany. — Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

HANS SPANDAU

Teilchengewichts-Bestimmung organischer Verbindungen mit Hilfe der Dialysenmethode

Ein Beitrag zur Frage der Solvatation gelöster organischer Substanzen

(Monographie Nr. 63 zu „Angewandte Chemie" und „Chemie — Ingenieur — Technik")

1951. 86 Seiten mit 14 Abbildungen und 33 Tabellen. Kartoniert DM 12,20

Auf Grund der bisherigen Messungen kann mit ziemlicher Sicherheit behauptet werden, daß die Dialysenmethode zur Teilchengewichtsbestimmung gelöster organischer Substanzen in allen organischen Lösungsmitteln grundsätzlich geeignet ist. Man wird stets die wahren Gewichte der Teilchen erhalten, wie sie sich in den jeweiligen Lösungsmitteln infolge der Wirkung der zwischenmolekularen Kräfte ausbilden.

WALTER EGGERSGLUSS

Organische Peroxyde

Chromatographie, Reaktionen, Verteilungskoeffizient mikrogasanalytische Bestimmung und Darstellung

(Monographie Nr. 61 zu „Angewandte Chemie" und „Chemie — Ingenieur — Technik")

1951. 86 Seiten mit 14 Abbildungen und 31 Tabellen. Kartoniert DM 9,60

37 der bekanntesten organischen Peroxyde und ihre Reaktionen mit bekannten Peroxyd-Reagenzien werden untersucht. Es folgen: eine mikrogasanalytische Bestimmungsmethode für sehr geringe Mengen Peroxyde, eine Bestimmung der Verteilungskoeffizienten der organischen Peroxyde zwischen Wasser und Äther bzw. Petroläther, neue und verbesserte Darstellungsmethoden.

HERMANN STETTER

Enzymatische Analyse

1951. 210 Seiten mit 8 Abbildungen. Ganzleinen DM 17,50

Eine erstmalige zusammenfassende Darstellung aller Nachweis- und Bestimmungsmethoden, bei denen Fermente (losgelöst vom lebenden Organismus) zur eigentlichen analytischen Operation benötigt werden. Ein eigenes Kapitel über die Herstellung von Fermentpräparaten und eine Tabelle der durch enzymatische Analyse erfaßbaren Stoffe werden besonders willkommen sein.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

KURT G. WAGNER

Autoren-Namen als chemische Begriffe

Ein alphabetisches Nachschlagebuch

1951. 264 Seiten. Ganzleinen DM 14.80

Dieses Buch ist ein kurzes lexikalisches Werk für 1500 chemische Begriffe (Gesetze, Konstanten, Reaktionen, Substanzen, Geräte usw.), die nach Forschern und Erfindern benannt sind. Damit soll eine rasche Orientierungsmöglichkeit über solche chemische Begriffe gegeben werden, die sich von Autoren-Namen herleiten, deren Inhalt also nicht durch Überlegung erschlossen werden kann, sondern einfach gewußt werden muß, sofern man sich ihrer zu bedienen hat.

Nicht alle diese Begriffe können jedem Chemiker gleichermaßen gedächtnismäßig greifbar sein, zumal dann nicht, wenn sie Spezialgebieten angehören. Noch weniger wird der auf Grenzgebieten der Chemie Arbeitende, der Biologe, Mediziner, Pharmazeut, der Geologe, Geochemiker, Mineraloge, Metallurge usw. alle diese chemischen Begriffe stets gegenwärtig haben. Das Nachschlagen in der Literatur aber ist mühsam und zeitraubend. Hier nun will dies kleine Lexikon ein leichthandliches Hilfsmittel für den täglichen Gebrauch sein.

*

In Kürze erscheint:

FROMHERZ-KING

Englische und deutsche chemische Fachausdrücke

Ein Leitfaden der Chemie in englischer und deutscher Sprache

Lizenzausgabe für Deutschland, Österreich und die Schweiz

1952. 2. neubearbeitete Auflage. 376 Seiten. Ganzleinen DM 15,60

Dieser Leitfaden durch die gesamte Chemie in deutscher und englischer Sprache bezweckt, durch die synoptische Gegenüberstellung des Textes die genaue Bedeutung von fachtechnischen Ausdrücken und ihre Anwendung wiederzugeben, ein Ziel, das nicht durch ein Wörterbuch zu erreichen ist.

Ein deutsches und englisches Sachregister umfaßt die 5000 im zusammenhängenden Text vorkommenden fachtechnischen Ausdrücke mit mehrfachen Seitenhinweisen auf die wiederholte Verwendung des betreffenden Ausdruckes in irgendeinem wichtigen Zusammenhang.

Das Buch ist für den Studierenden und den wissenschaftlich arbeitenden Chemiker, aber auch ganz allgemein für jeden Leser chemischer Literatur ein unentbehrliches und zuverlässiges Nachschlagewerk.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Haben Sie für 1952 bereits das „CHEMISCHE ZENTRALBLATT" bestellt?

Das „Chemische Zentralblatt" hat in diesem Jahre mit rd. 8000 Seiten auch umfangmäßig seine alte Höhe wieder erreicht. Für 1952 wird es

nochmals, um etwa 10%, erweitert,
also auf
rd. 8800 Seiten

zuzüglich des Sach- und Formelregisters (holzfreies Papier).

So wird Sie das „Chemische Zentralblatt" trotz der noch ständig anwachsenden chemischen Weltliteratur weiterhin umfassend, vollständig und verläßlich über alle Veröffentlichungen auf dem Gesamtgebiet der Chemie unterrichten.

*

Eine Neuerung:

Das „Chemische Zentralblatt" wird ab 1952 nicht mehr in Band I und II eingeteilt. Der Gesamtjahrgang wird vielmehr durchpaginiert und erhält nur ein Autoren- und Patentregister.

Bitte erteilen Sie umgehend Ihren Abonnementsauftrag für das kommende Jahr!

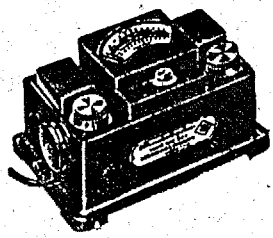
*

Bezugsbedingungen 1952: Jahresbezugspreis DM 320,—, Sach- und Formelregister DM 96,—.

Das „CHEMISCHE ZENTRALBLATT" erscheint im Gemeinschaftsverlag: AKADEMIE-VERLAG, Berlin NW 7 und VERLAG CHEMIE, GMBH., Weinheim/Bergstr. Bestellungen aus dem Währungsgebiet der DM Ost sind an den Akademie-Verlag, aus dem der DM West an den Verlag Chemie zu richten. Bestellungen aus dem Ausland nehmen beide Verlage entgegen.

VERLAG CHEMIE, GMBH.. WEINHEIM / BERGSTRASSE

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



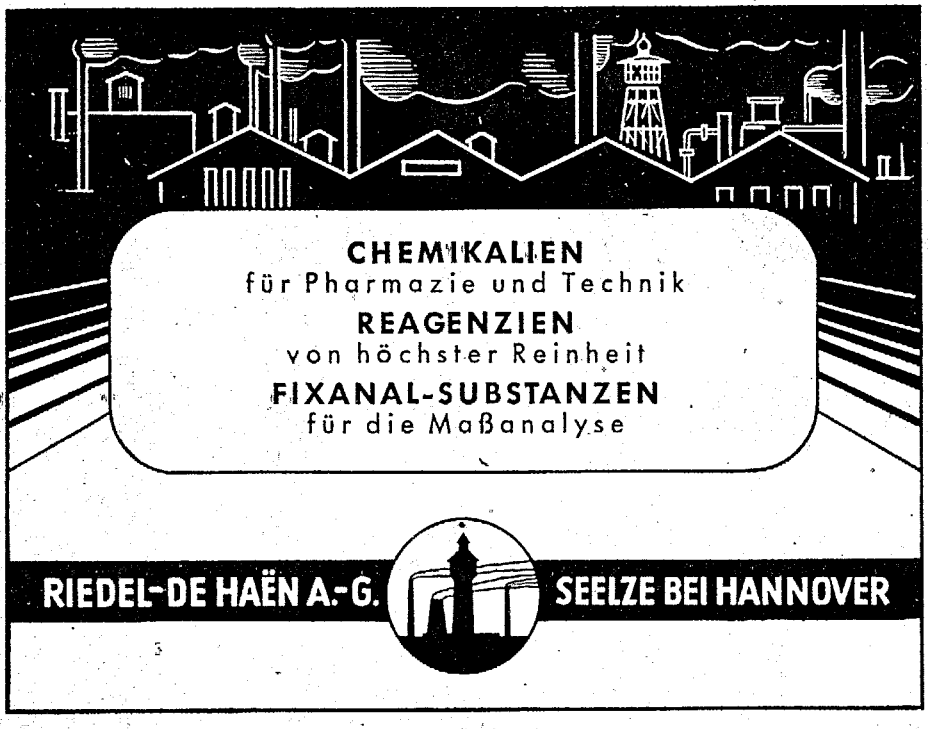
Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neue Interferenzfilter

Günstiger Preis: 500 DM

Verlangen Sie unsere neue Kolorimeter-Broschüre

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14–18, Telefon 848122



PAUL WALDEN

Drei Jahrtausende Chemie

Mit 24 Porträts. Berlin 1944. Ohlwd. DM 8.—

Inhaltsübersicht: Aus den Anfängen der chemischen Technik und Alchemie. — Chemisch-technische Kenntnisse des Abendlandes vom 1. bis zum 16. Jahrh. — Paracelsus. — Deutsche Chemiker und Denker legen im 17. Jahrh. neue Fundamente zu einer wissenschaftlichen Chemie. — Anfänge der analytischen und organischen Chemie. — Alchemie vom 16. bis zum 18. Jahrh. — Die Grundlegung der messenden wissenschaftlichen Chemie um die Wende des 18. Jahrh. — Das 19. und 20. Jahrh. — Die chemische Forscherschule Liebigs.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.
ABT. SORTIMENT UND ANTIQUARIAT

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstr.